# **Bescheinigung**

Herr Professor Dr. André Rosenthal Institut für Molekulare Biotechnologie in Jena/ Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Nucleinsäuremoleküle, codierend Proteine, die die Knochenentwicklung beeinflussen"

am 27. März 1998 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole C 07 K, C 12 N und C 07 H der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

THE PROPERTY OF THE PARTY OF TH

München, den 26. April 1999

**Deutsches Patent- und Markenamt** 

Der Präsident

Im Auftrag

Faust

PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Aktenzeichen: <u>198 13 799.0</u>

A 9161 6.90 (EDV-L) 01/98

PATENTANWÄLTE EUROPEAN PATENT ATTORNEYS EUROPEAN TRADEMARK ATTORNEYS Dr. VOLKER VOSSIUS, Dipl.-Chem. (bis 1992; danach in anderer Kanzlei) Dr. PAUL TAUCHNER, Dipl.-Chem. Dr. DIETER HEUNEMANN, Dipl.-Phys. Dr. PETER A. RAUH, Dipt.-Chem. Dr. GERHARD HERMANN, Dipl.-Phys. JOSEF SCHMIDT, Dipl.-Ing. Dr. HANS-RAINER JAENICHEN, Dipl.-Biol. Dr. ALEXA VON UEXKÜLL, M. Sc. Dr. RUDOLF WEINBERGER, Dipl.-Chem. , Dr. WOLFGANG BUBLAK, Dipl.-Chem. AXEL STELLBRINK, Dipl.-Ing. Dr. JOACHIM WACHENFELD, (Biol.) EUROPEAN PATENT ATTORNEY Dr. RENATE BARTH, Dipl.-Chem. RECHTSANWÄLTE HELGA TREMMEL BARBARA GUGGENMOS, Dipl.-Chem.

SIEBERTSTRASSE 4 81675 MÜNCHEN

POB 86 07 67 81 634 MÜNCHEN GERMANY

TELEFON: +49-89-41304-0 FAX G3: +49-89-41304-111 FAX G4: +49-89-41304-101

u.Z.: C 1465 DE

Prof. Dr. André Rosenthal Institut für Molekulare Biotechnologie Abteilung für Genomanalyse D-07745 Jena, DE

## Nucleinsäuremoleküle, codierend Proteine, die die Knochenentwicklung beeinflussen

Die vorliegende Erfindung betrifft Nucleinsäuremoleküle codierend Proteine, die die Knochenentwicklung in Säugern beeinflussen, die codierten Proteine, sowie diagnostische und
pharmazeutische Zusammensetzungen enthaltend derartige
Nucleinsäuremoleküle oder Proteine. Die Erfindung betrifft
ferner transgene nicht-menschliche Säuger, die mit den beschriebenen Nucleinsäuremolekülen transformiert sind oder
die eine veränderte Expression der beschriebenen Proteine
aufweisen.

Beim Menschen sind eine Reihe von Erbkrankheiten bekannt, die zu Wachstums- und Entwicklungsstörungen der Knochen führen. Hierzu zählen beispielsweise spondyloepiphysäre Dysplasien und Achondroplasie. Die genauen genetischen Ursachen derartiger Störungen sind in der Regel nicht geklärt und



therapeutische Ansätze oder diagnostische Verfahren zur Früherkennung stehen größtenteils nicht zur Verfügung.

Die Aufklärung der Ursachen solcher Wachstums- und Entwicklungsstörungen sowie die Bereitstellung möglicher therapeutischer Ansätze und Diagnostikverfahren zur frühzeitigen Erkennung solcher Störungen erfordert die Identifizierung und Isolierung von Genen, die an der Regulation entsprechender Wachstums- und Entwicklungsprozesse beteiligt sind.



Der vorliegenden Erfindung liegt somit die Aufgabe zugrunde, Nucleinsäuremoleküle zur Verfügung zu stellen, deren Expressionsprodukt Wachstums- und Entwicklungsprozesse, insbesondere im Zusammenhang mit Knochen, bei Tieren und Menschen beeinflußt.

Diese Aufgabe wird durch die Bereitstellung der in den Patentansprüchen bezeichneten Ausführungsformen gelöst.

Somit betrifft die vorliegende Erfindung Nucleinsäuremoleküle, die eine Nucleotidsequenz umfassen, die die in Seq ID No. 2 oder in Seq ID No. 4 dargestellte Aminosäuresequenz codiert, sowie Nucleinsäuremoleküle, die die in Seq ID No. 1 oder Seq ID No. 3 dargestellte Nucleotidsequenz umfassen. Es wurde überraschenderweise gefunden, daß das von einem solchen Nucleinsäuremolekül codierte Protein ein Protein ist, dessen Inaktivierung in Säugern zu einer Verlängerung der Knochen mit Ausnahme der Schädelknochen führt. Aufgefunden wurden derartige Nucleinsäuremoleküe im Zusammenhang mit der Erzeugung einer sogenannten transgenen "Donor"-Maus, d.h. einer Maus, die als Spender für ein künstliches Protein dienen sollte. Dieses künstliche Protein sollte in bestimmten Geweben der "Donor"-Maus exprimiert werden, ohne jedoch in dieser Maus eine Funktion zu haben. Erst nach Kreuzung der Donor-Maus mit einer geeigneten transgenen Empfänger-Maus sollte das Protein wirksam werden und bestimmte Gene der Empfänger-Maus aktivieren. Transgene Donor-Mäuse sind schon des öfteren erzeugt worden. Normalerweise zeigen sie keinen Phänotyp, da das künstliche Gen einfach in befruchtete Eizellen gespritzt wird und sich rein zufällig in irgendeinem Bereich des murinen Genoms integriert. Da lediglich etwa 5 % des Genoms codierend sind, ist die Wahrscheinlichkeit, daß ein Defekt in einem essentiellen Gen verursacht wird entsprechend gering. Hinzu kommt, daß das Säugergenom diploid ist, d.h. alle Gene sind in doppelter Ausführung vorhanden. Daher sind die meisten Mutationen rezessiv, d.h. sie kommen nicht zur Ausprägung: dem mutierten Gen steht eine voll funktionsfähige Kopie gegenüber, die den erzeugten Defekt kompensieren kann.

Überraschenderweise zeigte die erzeugte Donormaus einen extrem auffälligen Phänotyp: alle Knochen (mit Ausnahme der des Schädels) sind um das 1,3- bis 1,5-fache verlängert. Infolgedessen ist die transgene Maus etwa 1,5 mal länger als der entsprechende Wildtyp (siehe Fig. 1). Dieser Phänotyp ist dominant und wird stabil weitervererbt, d.h. bei Kreuzung einer transgenen Mutane mit einer gesunden Wildtyp-Maus zeigen 50 % der Nachkommen den oben beschriebenen Phänotyp. Die genetische Analyse dieser Maus ergab, daß durch die Insertion der DNA für das in der Maus zu produzierende künstliche Protein in das Genom der Maus ein Gen inaktiviert wurde. Um herauszufinden, welches Gen (oder welche Gene) für den beobachteten Phänotyp verantwortlich sind, wurde der mutierte Bereich des Genoms der transgenen Maus in Bakterien subcloniert. Die Lokalisierung des mutierten Bereiches im Genom der Maus und die anschließende Subclonierung waren möglich, weil die Nucleotidsequenz des eingeführten künstlichen Gens bekannt war und diese Information in entsprechengenutzt molekularbiologischen Experimenten den konnte.

Zur Identifizierung des Gens, das im folgenden LOBO-Gen ("long bones") genannt wird, wurden 6 kb aus dem subclonierten Bereich der transgenen Maus sowie 87 kb aus der entsprechenden homologen Region der Wildtyp-Maus sequenziert. Eine detaillierte Computeranalyse der Sequenzdaten führte zur Identifizierung eines Gens, das aus mindestens 8 codierenden

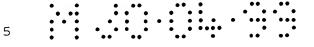




Abschnitten ("Exons") besteht und mindestens 60 000 Basen lang ist, wahrscheinlich aber sehr viel länger. Der bisher identifizierte, codierende Bereich trägt die Information für 393 Aminosäuren (siehe Seq ID No. 2). Aufgrund der erhaltenen murinen Sequenzdaten wurde eine DNA-Sonde konstruiert, mit deren Hilfe ein humaner P1 Clon isoliert wurde, der das menschliche LOBO-homologe Gen trägt. Die Sequenz der bisher isolierten und identifizierten codierenden Bereiche (Exons) dieses Gens ist in Seq ID No. 3 dargestellt, ebenso wie die davon abgeleitete Aminosäuresequenz. Ein Sequenzvergleich der erhaltenen murinen und menschlichen Sequenzen mit bekannten Sequenzen ergab, daß das codierte Protein eine gewisse Homologie zu einem Protein aus C. elegans hat. Da das Protein aus C. elegans am N-Terminus ca. 400 Aminosäuren länger ist als das von den bisher in Maus identifizierten Sequenzen codierte Protein, ist zu vermuten, daß das murine LOBO-Gen weitere Sequenzen umfaßt und bisher nur partiell sequenziert wurde. Mit Hilfe der durch die vorliegende Erfindung zur Verfügung gestellten Sequenzdaten ist es jedoch möglich mittels Standardverfahren, z.B. chromosomal walking, die noch fehlenden Bereiche des Gens zu isolieren und zu charakterisieren.

Aus dem oben gesagten ergibt sich, daß die erfindungsgemäßen Nucleinsäuremoleküle ein Protein codieren, dessen Inaktivierung in Tieren, vorzugsweise in Vertebraten, bevorzugt in Säugern und besonders bevorzugt in Maus zu einer Verlängerung der Knochen mit Ausnahme der Schädelknochen führen. Eine Verlängerung bedeutet dabei vorzugsweise eine Verlängerung um einen Faktor von mindestens 1,2, bevorzugt um einen Faktor von 1,3 und besonders bevorzugt um einen Faktor im Bereich von 1,3 bis 1,5.

Der Begriff "Inaktivierung" bedeutet dabei, daß die Expression des Proteins im Vergleich zum Wildtyp verringert ist, vorzugsweise um mindestens 50 % und besonders bevorzugt total reprimiert ist. Die Analyse der Mutation im Genom der oben beschriebenen Donormaus ergab, daß sich die Insertion



des künstlichen Gens innerhalb eines Introns des LOBO-Gens befindet und zur Deletion von 10 Basenpaaren geführt hat. Letzteres sollte im Intron kein Problem bereiten, da dieser Bereich ohnehin nicht codiert. Es ist daher anzunehmen, daß es aufgrund der künstlichen DNA-Insertion zur Störung bei der Reifung der mRNA kommt ("splicing"), da das künstlich eingeführte Gen Splicing-Signale enthält. Dies führt vermutlich zu einem sogenannten "aberranten splicing". Infolgedessen wird die Bildung einer funktionsfähigen mRNA verhindert und das entsprechende Protein kann nicht produziert werden. Tatsächlich hat die experimentelle Überprüfung der LOBO-Expression (durch "Northern Blot") ergeben, daß in heterozygoten LOBO-Mäusen nur noch etwa die Hälfte an mRNA produziert wird, im Vergleich zur Wildtyp-Maus. In homozygoten LOBO-Mäusen kann überhaupt keine LOBO-mRNA mehr nachgewiesen werden. Es ist daher anzunehmen, daß die Mutation in der transgenen LOBO-Maus die Genexpression auf post-transkriptionaler Ebene abschaltet. Offenbar sinkt dann bereits in den heterozygoten Mäusen die Menge an produziertem LOBO-Protein unter einen kritischen Schwellenwert, was dann zu dem beobachteten, dominanten Phänotyp führt.

Der Begriff "Inaktivierung" bedeutet daher im Rahmen der vorliegenden Erfindung vorzugsweise, daß die Menge an Transkripten, die das beschriebene Protein codieren, in den Zellen im Vergleich zu Zellen von entsprechenden Wildtyp-Tieren um mindestens 50 % verringert ist, vorzugsweise um mindestens 70 %, besonders bevorzugt um mindestens 90 %. In einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform bedeutet "Inaktivierung", daß keinerlei Transkripte mehr nachgewiesen werden können, die das beschriebene Protein codieren. Die Menge an Transkripten kann nach dem Fachmann bekannten Techniken nachgewiesen werden, beispielsweise durch Northern Blot-Analyse.

Vorzugsweise führt die Inaktivierung des durch die erfindungsgemäßen Nucleinsäuremoleküle codierten Proteins in Mäu-





sen weiterhin zu mindestens einer der folgenden Veränderungen:

- (a) die Wandung der Knochen ist mindestens doppelt so dick wie bei Wildtyp-Mäusen (siehe Figur 4);
- (b) das Knochenmark enthält wesentlich weniger stabilisierende Elemente als Knochen von Wildtyp-Mäusen (siehe Figur 4);
- (c) die Knochen sind brüchiger als Knochen von Wildtyp-Mäusen;
- (d) die Lebenserwartung ist drastisch verkürzt, beträgt maximal 40 Wochen und durchschnittlich ca. 25 Wochen (bei Wildtyp-Mäusen liegt die durchschnittliche Lebenserwartung bei 1 bis 2 Jahren).

Der Vergleich der Aminosäuresequenz des durch die erfindungsgemäßen Nucleinsäuremoleküle codierten Proteins zeigte, daß die Aminosäuresequenz Bereiche aufweist, die zwischen Mensch und Maus stark konserviert sind und die auch in Proteinen aus Saccharomyces cerevisiae, Schizosaccharomyces pombe, aus einem Bakterium der Gattung Leuconostoc und aus Caenorhabditis elegans vorkommen. Von dem verwandten Protein aus S. cerevisiae, Dis3, ist bekannt, daß es eine Rolle in der Zellzykluskontrolle spielt. Die Funktion der anderen homologen Proteine ist bisher nicht bekannt. Das Vorhandensein von verwandten Proteinen in Bakterien als auch in Hefen und C. elegans läßt vermuten, daß die erfindungsgemäßen Nucleinsäuremoleküle ein Protein codieren, daß eine zentrale Rolle auf zytologischer Ebene spielt. Das in der vorliegenden Erfindung beschriebene Nucleinsäuremolekül aus scheint eine wesentliche Rolle in der murinen Individalentwicklung zu spielen, denn die Verlängerung der Knochen in der Mutante ist bereits direkt nach der Geburt sichtbar und wird dann mit zunehmendem Alter der Tiere immer dramatischer. Das übersteigerte Knochenwachstum könnte endokrinologische Ursachen haben, d.h. das LOBO-Gen könnte ein Wachstumshormon produzieren oder die Produktion eines solchen Hormons durch Steuerung anderer Gene kontrollieren oder







selbst ein Rezeptor für Wachstumshormone sein. All dies ist aber unwahrscheinlich, da bisher keinerlei Sequenzhomologien zu einer der genannten Proteinklassen gefunden wurde. Dagegen scheint es aufgrund der oben gezeigten Homologie zum Dis3-Gen aus S. cerevisiae wahrscheinlicher, daß durch die Mutation im LOBO-Gen die Steuerung der Zellteilung (Mitose) gestört wird und es daher zu verändertem Wachstum kommt. Somit ist die Bereitstellung der erfindungsgemäßen Nucleinsäuremoleküle sowohl wissenschaftlich als auch klinisch von großer Bedeutung. Seine weitere Erforschung könnte zum einen helfen, die Zellzykluskontrolle noch besser zu verstehen. Dies ist insbesondere für die Krebsforschung wichtig. Zum anderen könnten die erfindungsgemäßen Nucleinsäuremoleküle

Die vorliegende Erfindung betrifft auch Nucleinsäuremoleküle, deren komplementärer Strang mit einem der obenbeschriebenen erfindungsgemäßen Nucleinsäuremoleküle hybridisiert und die ein Protein mit den obengenannten Eigenschaften codieren.

für humane Wachstumsstörungen verantwortlich sein, die nicht

ernährungs- oder hormonbedingt sind.

Der Begriff "Hybridisierung" bedeutet im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Hybridisierung unter konventionellen Hybridisierungsbedingungen, vorzugsweise unter stringenten Bedingungen, wie sie beispielsweise in Sambrock et al., Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 2. Aufl. (1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY) beschrieben sind. Dabei bedeutet "stringente Bedingungen", daß eine Hybridisierung nur erfolgt, wenn eine Sequenzidentität von mindestens 90 %, vorzugsweise von mindestens 95 % und besonders bevorzugt von mindestens 97 % über die gesamte Länge vorliegt. Nucleinsäuremoleküle, die mit den erfindungsgemäßen Nucleinsäuremolekülen hybridisieren, prinzipiell aus jedem beliebigen tierischen Organismus stammen, der ein derartiges Protein exprimiert. Vorzugsweise sind es Moleküle, die entsprechende Proteine aus höheren tierischen Organismen codieren, bevorzugt aus Vertebraten,



besonders bevorzugt aus Säugern und insbesondere aus Maus oder Mensch.

Nucleinsäuremoleküle, die mit den erfindungsgemäßen Molekülen hybridisieren, können z.B. aus genomischen oder cDNA-Bibliotheken isoliert werden. Die Identifizierung und Isolierung derartiger Nucleinsäuremoleküle kann dabei unter Verwendung der erfindungsgemäßen Nucleinsäuremoleküle oder Teile dieser Moleküle bzw. der reversen Komplemente dieser Hybridisierung z.B. mittels erfolgen, Moleküle z.B. al., 1989, Standardverfahren (siehe Sambrook et Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 2. Aufl. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY) oder durch Amplifikation mittels PCR.

Als Hybridisierungsprobe können z.B. Nucleinsäuremoleküle verwendet werden, die exakt die oder im wesentlichen die unter Seq ID No. 1 oder 3 angegebene Nucleotidsequenz oder Teile dieser Sequenz aufweisen. Bei den als Hybridisierungsprobe verwendeten Fragmenten kann es sich auch um synthetische Fragmente handeln, die mit Hilfe der gängigen Synthesetechniken hergestellt wurden und deren Sequenz im wesentlichen mit der eines erfindungsgemäßen Nucleinsäuremoleküls übereinstimmt. Hat man Gene identifiziert und isoliert, die mit den erfindungsgemäßen Nucleinsäuresequenzen hybridisieren, sollte eine Bestimmung der Sequenz und eine Analyse der Eigenschaften der von dieser Sequenz codierten Proteine erfolgen.

Die mit den erfindungsgemäßen Nucleinsäuremolekülen hybridisierenden Moleküle umfassen insbesondere Fragmente, Derivate und allelische Varianten der oben beschriebenen Nucleinsäuremoleküle, die ein Protein mit den vorstehend beschriebenen Eigenschaften codieren. Der Ausdruck Derivat bedeutet in diesem Zusammenhang, daß die Sequenzen dieser Moleküle sich von den Sequenzen der oben beschriebenen Nucleinsäuremoleküle an einer oder mehreren Positionen unterscheiden und einen hohen Grad an Homologie zu diesen Sequenzen aufweisen. Homologie bedeutet dabei eine Sequenzidentität auf Aminosäureebene über die gesamte Länge von mindestens 70 %, insbe-



sondere eine Identität von mindestens 80 %, vorzugsweise über 90 %, besonders bevorzugt über 95 % und insbesondere von mindestens 97 %. Vorzugsweise bedeutet Homologie ferner eine Sequenzidentität auf der Nucleinsäuresequenzebene von mindestens 60 %, vorzugsweise mindestens 70 %, besonders bevorzugt mindestens 85 % und insbesondere bevorzugt von mindestens 95 %. Die Abweichungen zu den oben beschriebenen Nucleinsäuremolekülen können dabei z.B. durch Deletion, Addition, Substitution, Insertion oder Rekombination entstanden sein.

Homologie bedeutet ferner, daß funktionelle und/oder strukturelle Äquivalenz zwischen den betreffenden Nucleinsäuremolekülen oder den durch sie codierten Proteinen, besteht. Bei den Nucleinsäuremolekülen, die homolog zu den oben beschriebenen Molekülen sind und Derivate dieser Moleküle darstellen, handelt es sich in der Regel um Variationen dieser Moleküle, die Modifikationen darstellen, die dieselbe biologische Funktion ausüben. Es kann sich dabei sowohl um natürlicherweise auftretende Variationen handeln, beispielsweise um Sequenzen aus anderen Tierarten, oder um Mutationen, wobei diese Mutationen auf natürliche Weise aufgetreten sein können oder durch gezielte Mutagenese eingeführt wurden. Ferner kann es sich bei den Variationen um synthetisch hergestellte Sequenzen handeln. Bei den allelischen Varianten kann es sich sowohl um natürlich auftretende Varianten handeln, als auch um synthetisch hergestellte oder durch rekombinante DNA-Techniken erzeugte Varianten.

Die von den verschiedenen Varianten der erfindungsgemäßen Nucleinsäuremoleküle codierten Proteine weisen bestimmte gemeinsame Charakteristika auf. Dazu können z.B. biologische Aktivität, Molekulargewicht, immunologische Reaktivität, Konformation etc. gehören, sowie physikalische Eigenschaften wie z.B. das Laufverhalten in Gelelektrophoresen, chromatographisches Verhalten, Sedimentationskoeffizienten, Löslichkeit, spektroskopische Eigenschaften, Stabilität; pH-Optimum, Temperatur-Optimum etc.



Die Proteine, die von den erfindungsgemäßen Nucleinsäuremolekülen codiert werden, weisen vorzugsweise dieselbe biologische Funktion oder Aktivität auf wie oben für das murine Protein beschrieben, d.h. bei Inaktivierung dieser Proteine in Tieren kommt es zur oben beschriebenen Veränderung der Knochenentwicklung.

Besonders bevorzugt weist das durch ein erfindungsgemäßes Nucleinsäuremolekül codierte Protein mindestens eine der beiden folgenden Konsensussequenzen auf.

Konsensus 1:

**EFMLLANXXVAXXIXXXFPXXALLRRHXXP** 

Konsensus 2:

HZALNVXXZTHFTSPIRRZXDVIVHRLLAAALGY

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner Nucleinsäuremoleküle deren Sequenz von der Sequenz eines oben beschriebenen Nucleinsäuremoleküls aufgrund der Degeneration des genetischen Codes abweicht.

Die erfindungsgemäßen Nucleinsäuremoleküle können beliebige Nucleinsäuremoleküle sein, insbesondere DNA- oder RNA-Moleküle, beispielsweise cDNA, genomische DNA, mRNA etc. Sie können natürlich vorkommende Moleküle sein, oder durch gentechnische oder chemische Syntheseverfahren hergestellte Moleküle.

Beispiele für genomische Sequenzen der Maus und des Menschen sind in Seq ID No. 5, 6 und 7 dargestellt. Mit Hilfe von "fluorescent in situ hybridization" (Fish) an kompletten murinen Metaphasechromosomen wurde das murine Gen in der Bande 1D auf dem Chromosomen 1 der Maus lokalisiert. Diese Bande ist mit der Bande 2q35 auf dem humanen Chromosom 2 homolog. In diesem Abschnitt befindet sich auch ein Gen für alkalische Phosphatase, dessen Position in der Literatur genau bekannt ist. Die Analyse der genomischen Sequenzen aus Maus und Mensch, die ein erfindungsgemäßes Nucleinsäuremolekül tragen, ergab, daß sich in beiden Fällen das Gen für die alkalische Phosphatase ca. 20 kb stromabwärts des LOBO-Gens



befindet, so daß dessen chromosomale Lokalisation sehr genau angegeben werden kann. Mit Hilfe der in der vorliegenden Erfindung offenbarten Nucleinsäuremoleküle ist es dem Fachmann möglich, mittels bekannter Verfahren homologe Sequenzen aus anderen Organismen, insbesondere Säugern zu isolieren.

Weiterhin betrifft die Erfindung Vektoren, insbesondere Plasmide, Cosmide, Viren, Bacteriophagen und andere in der Gentechnik gängige Vektoren, die die oben beschriebenen erfindungsgemäßen Nucleinsäuremoleküle enthalten.



In einer bevorzugten Ausführungsform sind die in den Vektoren enthaltenen Nucleinsäuremoleküle verknüpft mit regulatorischen Elementen, die die Expression in prokaryontischen oder eukaryontischen Zellen gewährleisten. Der Begriff "Expression" kann dabei Transkription als auch Transkription und Translation bedeuten. Regulatorische Elemente umfassen dabei insbesondere Promotoren. Für die Expression eines erfindungsgemäßen Nucleinsäuremoleküls in prokaryontischen Zellen stehen eine Reihe von Promotoren zur Verfügung, z.B. der E. coli lac- oder trp-Promotor, der  $P_R$ - oder  $P_{I,}$ -Promotor des Lambda-Phagen, lacI, lacZ, T3, T7, gpt, etc. Eukaryontische Promotoren sind beispielsweise der CMV immediate early-Promotor, der HSV-Promotor, der Thymidinkinase-Promotor, der SV40-Promotor, LTRs von Retroviren und der Maus MetallothioninI-Promotor. Es ist bereits eine Vielzahl von Expressionsvektoren für die Expression in prokaryontischen oder eukaryontischen Zellen beschrieben, z.B. für Eukaryonten pKK223-3 (Pharmcia Fine Chemicals, Uppsala, Sweden) or GEM1 (Promega Biotec, Madison, WI, USA), pSV2CAT, pOG44 und für Prokaryonten pQE70, pQE60, pBluescript SK, etc. Neben Promotoren können erfindungsgemäße Vektoren auch Elemente zur weiteren Steigerung der Transkription enthalten, wie z.B. sogenannte Transkriptions-Enhancer. Beispiele dafür sind der der Polyoma-Enhancer, der Cytomegalovirus SV40-Enhancer, early promoter-Enhancer und Adenovirus-Enhancer.



Die vorliegende Erfindung betrifft ferner Wirtszellen, insbesondere prokaryontische oder eukaryontische Wirtszellen, die mit einem erfindungsgemäßen Nucleinsäuremolekül oder Vektor transformiert sind. Beispiele für solche Zellen sind bakterielle Zellen, wie z.B. E. coli, Streptomyces, Bacillus, Salmonella typhimurium; Pilzzellen, wie beispielsweise Hefezellen, insbesondere Saccharomyces cerevisiae; Insektenzellen, wie z.B. Drosophila- oder SF9-Zellen; tierische Zellen, wie z.B. CHO oder COS-Zellen; Pflanzenzellen etc.



Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung eines Proteins, das von einem erfindungsgemäßen Nucleinsäuremolekül codiert wird, wobei eine erfindungsgemäße Wirtszelle unter Bedingungen kultiviert wird, die die Expression des Proteins erlauben, und das Protein anschließend aus den Zellen und/oder dem Kulturmedium gewonnen wird. Verfahren zur Expression von Fremdproteinen in verschiedenen Arten von Wirtszellen sowie zur Gewinnung des produzierten Proteins sind dem Fachmann geläufig.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Protein, das von einem erfindungsgemäßen Nucleinsäuremolekül codiert wird oder das durch ein erfindungsgemäßes Verfahren erhältlich ist.



Ferner betrifft die vorliegende Erfindung Antikörper, die gegen die erfindungsgemäßen Proteine gerichtet sind. Vorzugsweise erkennen solche Antikörper spezifisch ein erfindungsgemäßes Protein, d.h. sie zeigen keine nennenswerte Kreuzreaktion mit anderen Proteinen. Der Begriff "Antikörper" umfaßt dabei sowohl monoclonale als auch polyclonale Antikörper, ebenso wie Fragmente von Antikörpern, wobei diese Fragmente ein erfindungsgemäßes Protein erkennen, z.B. Fab-Fragmente. Der Begriff Antikörper umfaßt ebenfalls chimäre Antikörper sowie humanisierte Antikörper. Verfahren zur Herstellung von monoclonalen oder polyclonalen Antikörpern sind dem Fachmann geläufig und sind beschrieben. Zur Her-

stellung von monoclonalen Antikörpern kann beispielsweise die Hybridoma-Technik (Köhler und Milstein, Nature 256 (1975), 495-497), die Trioma-Technik, die menschliche B-Zellhybridom-Technik (Kozbor et al., Immunology Today 4 (1983), 72) oder die EBV-Hybridoma-Technik (Cole et al., Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, Inc. (1985), 77-96) verwendet werden.

Ferner betrifft die vorliegende Erfindung Nucleinsäuremoleküle von mindestens 15, vorzugsweise mehr als 50 und besonders bevorzugt mehr als 200 Nucleotiden Länge, die spezifisch mit einem Strang eines erfindungsgemäßen Nucleinsäuremoleküls hybridisieren. Spezifisch hybridisieren bedeutet hierbei, daß diese Moleküle mit Nucleinsäuremolekülen hybridisieren, die ein erfindungsgemäßes Protein codieren, jedoch nicht mit Nucleinsäuremolekülen, die andere Proteine codieren. Hybridisieren bedeutet dabei vorzugsweise Hybridisieren unter stringenten Bedingungen (s.o.). Solche Nucleinsäuremoleküle können beispielsweise als Primer für die Amplifikation mittels PCR oder als Hybridisierungsproben verwendet werden. Insbesondere betrifft die Erfindung solche Nucleinsäuremoleküle, die mit Transkripten von erfindungsgemäßen Nucleinsäuremolekülen hybridisieren und dadurch deren Translation verhindern können. Solche Nucleinsäuremoleküle können beispielsweise Bestandteile von antisense-Konstrukten oder Ribozymen sein.

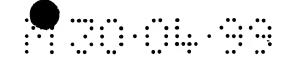
Ferner betrifft die vorliegende Erfindung diagnostische Zusammensetzungen enthaltend ein erfindungsgemäßes Nucleinsäuremolekül oder Vektor, ein erfindungsgemäßes Protein und/oder einen erfindungsgemäßen Antikörper. Die erfindungsgemäßen Nucleinsäuremoleküle können beispielsweise eingesetzt werden, um die Lokalisation des entsprechenden Gens auf einem Chromosom zu bestimmen. Dies kann Aufschluß über die Korrelation mit Genen geben, die mit bestimmten Krankheiten assoziiert sind. eine Methode zur Bestimmung der Lokalisation ist beispielsweise die "Fluorescent in situ hy-





bridisation" (Fish) beschrieben in Verma et al. (Human Chromosomes: A Manual of Basic Techniques, Pergamon Press, New York (1988)). Weiterhin können erfindungsgemäße Nucleinsäuremoleküle verwendet werden, um festzustellen, ob bestimmte Individuen Mutationen in den entsprechenden Sequenzen aufweisen. Ebenso können Antikörper als Nachweisreagenzien für die Anwesenheit eines erfindungsgemäßen Proteins in einer Probe verwendet werden.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen, die ein erfindungsgemäßes Nucleinsäuremolekül, einen erfindungsgemäßen Vektor, ein erfindungsgemäßes Protein und/oder einen erfindungsgemäßen Antikörper enthalten, gegebenenfalls in Kombination mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger. So können beispielsweise erfindungsgemäße Nucleinsäuremoleküle oder Vektoren im Rahmen von Gentherapie eingesetzt werden, um Krankheitszustände zu behandeln, die auf eine Dysfunktion des entsprechenden Gens zurückzuführen sind, beispielsweise auf eine zu geringe oder zu hohe Expression des erfindungsgemäßen Proteins in einem Individuum. Insbesondere können die erfindungsgemäßen Nucleinsäuremoleküle im Zusammenhang mit "gene targeting" und/oder "gene replacement" eingesetzt werden, um ein mutiertes Gen wieder in eine funktionelle Form zu überführen oder um ein mutiertes Gen durch homologe Rekombination zu erzeugen (siehe z.B. Mouellic, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87 (1990), 4712-4716; Joyner, Gene Targeting, A Practical Approach, Oxford University Press). Ebenso kann ein erfindungsgemäßes Protein oder ein erfindungsgemäßer Antikörper eingesetzt werden, um gegebenenfalls die Menge an entsprechendem Protein in einem Individuum zu regulieren. Beispiele für geeignete pharmazeutisch verträgliche Träger sind dem Fachmann geläufig und umfassen beispielsweise phosphatgepufferte Salzlösungen, Wasser, Emulsionen, wie z.B. Öl/Wasser-Emulsionen, sterile Lösungen etc. Zusammensetzungen, die derartige Träger enthalten, können nach gängigen Verfahren formuliert werden. Die pharmazeutischen Zusammen-



setzungen können dem betroffenen Individuum in einer geeigneten Dosis verabreicht werden. Arten der Verabreichung sind beispielsweise intravenös, intraperitoneal, subcutan, intramusculär, topisch oder intradermal. Die Dosierung hängt dabei von vielen Faktoren ab, z.B. von der Größe, dem Geschlecht, dem Gewicht, dem Alter des Patienten, sowie der Art der speziell verabreichten Verbindung, der Art der Administration etc. Im allgemeinen liegt die täglich verabreichte Dosis bei 1  $\mu$ g bis 10mg Einheiten pro Tag. Im Zusammenhang mit der intravenösen Injektion von DNA sind Dosierungen von  $10^6$  bis  $10^{22}$  Kopien des DNA-Moleküls gängig. Die Zusammensetzungen können lokal oder systemisch verabreicht werden. Im allgemeinen wird die Verabreichung parenteral erfolgen, z.B. intravenös. DNA kann auch direkt an dem Zielort verabreicht werden, z.B. durch biolistische Verabreichung.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung eines transgenen nicht-menschlichen Tiers, vorzugsweise einer transgenen Maus, das die Einführung eines erfindungsgemäßen Nucleinsäuremoleküls oder Vektors in einer Keimzelle embryonale Zelle, eine Eizelle oder eine davon abgeleitete Zelle umfaßt. Das in einem solchen Verfahren als Donor der Zellen verwendete nicht-menschliche Tier kann z.B. ein gesundes nicht-transgenes Tier sein oder ein Tier, das eine Krankheit oder Störung aufweist, insbesonderes eines, das eine Wachstumsstörung, vorzugsweise eine die Knochen betreffende Wachstumsstörung aufweist. Eine derartige Krankheit oder Störung kann dabei angeboren oder natürlicherweise entstanden sein oder sie kann durch genetische Manipulation hervorgerufen sein, z.B. durch die Einführung und/oder Expression einer Fremd-DNA.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind ferner transgene nicht-menschliche Tiere, die mit einem erfindungsgemäßen Nucleinsäuremolekül oder Vektor transformiert sind oder die erhältlich sind durch das oben beschriebene Verfahren. Vorzugsweise ist in solchen transgenen Tieren das erfindungsge-







mäße Nucleinsäuremolekül stabil in das Genom integriert. Beispiele für transgene Tiere sind transgene Ratten, Hamster, Hunde, Affen, Kaninchen oder Schweine. Bevorzugt sind transgene Mäuse.

vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls transgene nicht-menschliche Tiere, insbesondere Mäuse, bei denen die Expression des erfindungsgemäßen Proteins verringert ist. derartige Verringerung kann beispielsweise durch genetische Veränderung der Zellen der Tiere erreicht werden, so daß diese eine antisense-RNA, ein Ribozym oder eine Cosuppressions-RNA exprimieren, die zur Reduktion der Expression erfindungsgemäßer Proteine in den Zellen führt. Alternativ kann eine Verringerung der Expression der erfindungsgemäßen Proteine auch dadurch erreicht werden, mindestens eine, vorzugsweise alle Kopien eines einem erfindungsgemäßen Molekül entsprechenden Gens im Genom der Zellen inaktiviert werden. Eine derartige Inaktivierung kann z.B. durch die Insertion von Fremd-DNA in codierende oder nicht codierende Bereiche des entsprechenden Gens erreicht werden. Möglich ist ebenso die Inaktivierung der regulatorischen Regionen des Gens. Möglich ist ferner die Deletion von Bereichen des Gens.



Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Möglichkeit, erfindungsgemäße Nucleinsäuremoleküle in vivo, d.h. in Zellen, Zellkulturen oder Organismen zu aktivieren ("Genaktivierung"). Dies kann beispielsweise dadurch erfolgen, daß in das Genom einer Zelle, die ein erfindungsgemäßes Nucleinsäuremolekül enthält, vor das erfindungsgemäße Nucleinsäuremolekül ein Promotor insertiert wird, der beispielsweise konstitutiv ist und eine sehr hohe Expression gewährleistet, oder ein Promotor, der induzierbar ist und bei Induktion eine sehr hohe Expression gewährleistet.

Das im Rahmen der vorliegenden Erfindung hergestellte Plasmid HSL1 wurde bei der als internationale Hinterle-



gungsstelle anerkannten Deutschen Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen (DSMZ) in Braunschweig, Bundesrepublik Deutschland entsprechend den Anforderungen des Budapester Vertrages am 25. März 1998 unter der Hinterlegungsnummer DSM 12073 hinterlegt.

Figur 1 zeigt eine heterozygote LOBO-Maus mit einer Insertion im LOBO-Gen (oben) im Vergleich zu einer Wildtyp-Maus. Die beiden Tiere sind Geschwister und sind ca. 6 Wochen alt.

Figur 2 zeigt die Sequenzierungsstrategie für die Sequenzierung des murinen und menschlichen LOBO-Gens. Da bisher nur das 3'-Ende des Gens sequenziert wurde, wurden die Exons beginnend vom 3'-Ende mit 1,2,3 etc. durchnumeriert. Es wurden drei murine Wildtyp-Cosmid-Clone (Mitte), zwei Plasmid-Clone aus der transgenen LOBO-Maus (oben) und ein humaner P1-Clon (unten) sequenziert. Die Pfeile kennzeichnen die bisher bekannten Exons. Sieben Exons befinden sich der genomischen Sequenz, das achte existiert bisher nur auf einem EST-Clon. Die Plasmid-Clone aus der transgenen LOBO-Maus (oben) enthalten das eingeführte künstliche Gen und die angrenzenden murinen Sequenzen. Diese murinen Sequenzen sind mit den entsprechenden Sequenzen der Wildtyp-Maus bis auf 10 Basenpaare identisch, die in der transgenen Maus durch das künstliche Gen ersetzt worden sind.

Figur 3 zeigt einen Sequenzvergleich zwischen dem LOBO-Protein aus Mensch (HS) und Maus (MM) mit verwandten Proteinen aus S. cerevisiae (SC-Dis 3), S. pombe (Spom 1. prot), C. elegans (CE) und Lactococcus (Lactococ). Aminosäurereste, die bei mehr als der Hälfte der aufgeführten Organismen an der angegebenen Position vorkommen, sind grau hinterlegt. Es



ist jeweils nur der 3'-Bereich der Proteine dargestellt, da der 5'-Bereich für die Proteine aus Lactococcus, Mensch und Maus noch nicht zur Verfügung steht.

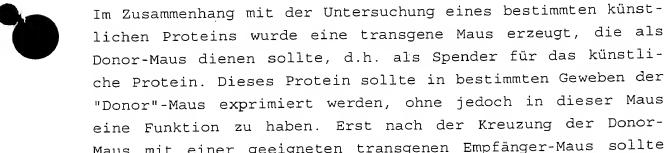
Figur 4 zeigt einen histologischen Dünnschnitt durch Knochen der Wildtyp-Maus (A, C, E) und der heterozygoten LOBO-Maus (B, D, F).

Die Wandung der Knochen ist bei LOBO-Mäusen etwa 3 mal so dick wie beim Wildtyp (siehe F im Vergleich zu E). Dennoch sind die Knochen der LOBO-Mäuse brüchiger als die des Wildtyps, da die stabilisierenden Elemente im Knochenmark in Bezug auf Anzahl und Größe signifikant reduziert sind (siehe "blaue Inseln" innerhalb des Knochenmarks, A im Vergleich zu B). Das Loch im Knochenmarksgewebe der LOBO-Maus (B) ist ein präparationsbedingter Artefakt.

Die folgenden Beispiele veranschaulichen die Erfindung.

## Beispiel 1

Auffinden einer Maus mit einem veränderten Knochenwachstum



Maus mit einer geeigneten transgenen Empfänger-Maus sollte das Protein wirksam werden und bestimmte Gene der Empfänger-Maus aktivieren.

Die Herstellung der Donor-Maus erfolgte durch Insertionsmutagenese im Rahmen der Durchführung eines transgenen Mausprojektes. Das eigentliche Ziel des Projektes bestand darin, transgene Mäuse zu etablieren, die den Tetrazyclin



regulierbaren Transaktivator (rTA) in lymphoiden Zellen exprimieren. Die für die Mikroinjektion in Pronuclei verwendete Expressionskassette umfaßte die folgenden Elemente in 5'- 3'-Richtung:  $\mu$ E: Enhancer aus dem Intron der schweren Kette der Immunglobulin-Gene der Maus (700 bp); einen synthetischen Promotor, bestehend aus einem Oktamer-Oligonucleotid und dem Minimal-Promotor des Maus-ß-Globin-Gens (Wirth et al., Nature 329 (1987), 174-178) und ein Tet-R/VP16-Konstrukt. Die Enhancer/Promotor-Kombination wurde beschrieben in Annweiler et al. (Nucl. Acids. Res. 20 (1990), 1503-1509). Das Tet-R/VP16-Konstrukt ist beschrieben in Gossen und Bujard (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89 (1992), 5547-5551). Die Gesamtgröße des DNA-Fragments beträgt etwa 3 kb.

Zur Herstellung der transgenen Mäuse wurden 1-2 picoliter einer DNA-Lösung, die die oben beschriebene Expressionscassette enthielt (Konzentration 1 ng/ $\mu$ l) in den männlichen Vorkern einer befruchteten Eizelle einer NMRI-Maus injiziert. Anschließend wurde die Eizelle in den Eileiter einer scheinschwangeren weiblichen Ammenmaus transplantiert und von dieser zur Geburt ausgetragen.

Transgene Donor-Mäuse zeigen normalerweise keinen Phänotyp, da das künstliche Gen einfach in befruchtete Eizellen gespritzt wird und sich rein zufällig in irgendeinen Bereich des murinen Genoms integriert.

Da lediglich ca. 5 % des Genoms codierende Bereiche umfassen, ist die Wahrscheinlichkeit, daß ein Defekt in einem essentiellen Gen verursacht wird, entsprechend gering. Darüber hinaus ist das Säugergenom diploid, d.h. alle Gene sind in doppelter Ausführung vorhanden. Da einem möglicherweise mutierten Gen in der Regel eine voll funktionsfähige Kopie gegenübersteht, die den Defekt in der mutierten Version kompensieren kann, sind die meisten Mutationen rezessiv, d.h. sie kommen nicht zur Ausprägung, wenn nur eine Kopie des Gens betroffen ist.

Eines der im Rahmen der Herstellung der oben beschriebenen Donor-Mäuse erhaltene Founder-Tier zeigte nun überraschen-





derweise einen extrem auffälligen Phänotyp insfoern, als es deutlich größer als die im gleichen Wurf geborenen Geschwister war. Auffällig waren der deutlich verlängerte Schwanz sowie die verlängerten Gliedmaßen, insbesondere die langen Zehen. Der Größenunterschied im Vergleich zu den normalen Mäusen verstärkte sich noch signifikant über die nachfolgenden Wochen, dabei bildete sich eine deutliche Skoliose aus. Alle Knochen mit Ausnahme der Schädelknochen sind um das 1,3- bis 1,5-fache verlängert. Infolgedessen ist die transgene Maus insgesamt ca. 1,5 mal länger als eine entsprechende Wildtyp-Maus (siehe Figur 1). Aufgrund der stark verlängerten Knochen ("<u>lo</u>ng <u>bo</u>nes") wurde die transgene Maus als LOBO-Maus bezeichnet. Dieser Phänotyp wird stabil und autosomal domintant weitervererbt. Bei Kreuzung einer transgenen Mutante mit einer gesunden Wildtyp-Maus zeigen 50 % der Nachkommen den oben beschriebenen Phänotyp. Alle transgenen Nachkommen dieses Founder-Tieres zeigten, unabhängig vom Geschlecht, den gleichen Phänotyp. In der Zwischenzeit wurden mehr als 200 solcher transgenen Tiere charakterisiert. In allen Fällen korrelierte das Vorhandensein des Transgens mit diesem Phänotyp.

Die weitere histologische Analyse von Knochen transgener Mäuse ergab, daß zum einen eine Osteoporose vorliegt als auch eine veränderte innere Knochenstruktur, insbesondere eine deutliche Reduktion der trabekulären Strukturen. Das verstärkte Knochenwachstum läßt sich bereits sehr früh kurz nach der Geburt der Mäuse anhand der verlängerten Gliedmaßen und Zehen feststellen, was darauf hinweist, daß das verstärkte Knochenwachstum bereits von Anbeginn der Knochenentwicklung im Embryo auftritt. Histologisch zeigen sich allerdings in der Knochenwachstumszone keine Auffälligkeiten.

Die Lebenserwartung der mutanten Tiere ist im Vergleich zu ihren Wildtyp-Geschwistern reduziert. Beginnend mit ca. 6 Wochen nach der Geburt zeigen die LOBO-Mäuse eine erhöhte Mortalität, und nach einem knappen Jahr sind alle Mäuse aus derzeit noch nicht bekannten Gründen gestorben. Homozygote Mäuse sind lebensfähig. Obwohl bislang erst zwei Würfe mit







homozygoten Tieren erhalten wurden, werden die homozygoten Tiere der erwarteten Anzahl geboren. Allerdings sind sie deutlich weniger gut entwickelt als Windtyp-Tiere und heterozygote Tiere. Sie zeigen aber ebenso das verstärkte Knochenwachstum, was an den längeren Fingern eindeutig zu erkennen ist.

Die Analyse der transgenen Tiere ergab insbesondere, daß neben der signifikanten Verlängerung der Knochen noch drei weitere Merkmale für die transgenen Mäuse charakteristisch sind:

- 1. Die Wandung der Knochen ist bei der LOBO-Maus mindestens doppelt so dick wie beim Wildtyp. Das Knochenmark der normalen Maus enthält stabilisierende Elemente, die bei der transgenen Maus nur in sehr reduzierter Menge vorhanden sind, so daß die Knochen der transgenen Mäuse trotz der verdickten Wandung brüchiger sind als die der Wildtyp Mäuse (siehe Figur 4).
- 2. Die Lebenserwartung der LOBO-Mäuse ist signifikant verkürzt und beträgt maximal 40 Wochen. Die durchschnittliche Lebenserwartung liegt bei 25 Wochen, während die Wildtyp-Mäuse 1-2 Jahre alt werden.

#### Beispiel 2

## Genetische Analyse der transgenen Maus

Die molekulare Analyse der Ursache der Mutation ergab, daß ca. 1,5 Kopien des Transgens in das Intron eines endogenen Gens insertiert wurden. Expressionsstudien (Northern-Analysen) mit einer cDNA-Probe des endogenen Gens ergab, daß das betroffene Gen offensichtlich ubiquitär exprimiert wird. Während die meisten Organe im Northern nur eine einzelne Bande ergeben (ca. 4 kb) findet sich in der Leber noch ein zusätzliches kürzeres Transkript (ca. 2kb). Es ist zur Zeit unklar, ob dieses kleinere Transkript a) eine Splice-Variante des Gens darstellt, b) auf die Benutzung eines alterna-





tiven Promotors zurückzuführen ist oder c) die Kreuzreaktion mit einem verwandten Gen darstelllt. Im Vergleich zu den Wildtyp-Tieren, findet man in den heterozygoten Tieren nur ca. 50 % der mRNA für dieses Gen, wenn eine Probe vom 3'-Bereich der Insertionsstelle verwendet wird.

## Beispiel 3

# Identifizierung des LOBO-Gens

Um herauszufinden, welches Gen (oder welche Gene) für den LOBO-Phänotyp verantwortlich sind, wurde der mutierte Bereich aus der transgenen Maus in Bakterien subcloniert. Die Lokalisierung des mutierten Bereiches im Genom der Maus und die anschließende Subclonierung waren möglich, weil die Nucleotidsequenz des eingangs erwähnten künstlichen Gens bekannt war und man diese Information in entsprechenden molekularbiologischen Experimenten nutzen konnte. Zur Identifizierung des Gens, das im folgenden "LOBO-Gen" genannt wird, wurden 6 kb aus dem subclonierten Bereich der transgenen Maus sowie 87 kb aus der entsprechenden homologen Region der Wildtyp-Maus sequenziert. Der gesamte sequenzierte Bereich der genomischen DNA-Clone aus Maus ist in Seq ID No. 5 und 6 dargestellt. Der sequenzierte Bereich umfaßt insgesamt 86902 Basenpaare. Aus technischen Gründen wurde dieser Bereich in zwei Bereiche aufgeteilt, wobei die ersten 49999 Basenpaare in Seq ID No. 5 dargestellt sind und ein Exon umfassen und die sich an diesen Bereich am 3'-Ende anschließenden verbleibenden 36901 Basenpaare in Seq ID No. 6 dargestellt sind. Die Exons sind an den folgenden Positionen lokalisiert:

Seq ID No. 5: 8520 - 8753

Seq ID No. 6: 12487 - 12660

15497 - 15644

15908 - 16038

16148 - 16252



17293 - 17394 18083 - 18556

Der offene Leserahmen beginnt dabei an Position 8520 in Seq ID No. 5. Das Stopcodon befindet sich an der Position 18202 in Seq ID No. 6. Der codierende Bereich codiert die in Seq ID No. 2 dargestellte Aminosäuresequenz. Eine detaillierte Computeranalyse der Sequenzdaten führte zur Identifizierung eines Gens, das aus mindestens 8 codierenden Abschnitten ("Exons") besteht und mindestens 60.000 Basen lang ist, wahrscheinlich aber sehr viel länger. Der bisher identifizierte, codierende Bereich, der in Seq ID No. 1 dargestellt ist, trägt die Information für 393 Aminosäuren. Sequenzvergleiche mit Sequenzen bekannter Proteine ergab, daß zu die-Protein ein verwandtes Protein des Spulwurms Caenorhabditis elegans existiert, das im vorderen Bereich um etwa 400 Aminosäuren länger ist als das Protein der Maus. Von daher ist anzunehmen, daß das murine LOBO-Gen noch deutlich länger als 60 kb ist und bisher nur partiell sequenziert wurde.

Aufgrund der murinen Sequenzdaten wurde eine DNA-Sonde konstruiert, mit deren Hilfe ein humaner Pl-Clon isoliert wurde, der das menschliche LOBO-homologe Gen trägt. Die bisher erhaltene Sequenz des menschlichen genomischen Clons ist in Seq ID No. 7 dargestellt. Die Exons sind an den folgenden Positionen lokalisiert:

1 - 136

3971 - 4118

4500 - 4630

4762 - 4866

5904 - 6005

6600 - 7109

Das erste Nucleotid des offenen Leserasters liegt an Position 2. Das Stopcodon befindet sich an der Position 6759. Die durch den codierenden Bereich dargestellte Aminosäuresequenz ist in Seq ID No. 4 dargestellt. Ein Clon enthaltend die menschliche genomische Sequenz wurde hinterlegt unter DSM 12073. Die bisher vorliegenden Sequenzdaten zeigen, daß



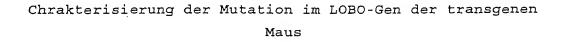
auch das humane Gen bisher nur partiell cloniert wurde. Eine Übersicht über die erhaltenen und sequenzierten Clone aus Maus und Mensch ist schematisch in Figur 2 dargestellt.

## Beispiel 4

## Chromosomale Lokalisierung des LOBO-Gens

Einer der erhaltenen Maus-Clone, der einen Teil des murinen LOBO-Gens repräsentiert, wurde mit Hilfe von "Fish" (fluorescent in situ hybridization) farbmarkiert und auf komplette, murine (Metaphase-) Chromosomen hybridisiert. Es resultierte ein Farbsignal in der Bande 1D auf dem Chromosom 1 der Maus. Diese Region ist mit der Bande 2q35 auf dem humanen Chromosom 2 homolog. In diesem Abschnitt befindet sich auch ein Gen für alkaline Phosphatase, dessen Position in der Literatur genau bekannt ist. Dieses Phosphatase-Gen befindet sich sowohl bei der murinen Sequenz, als auch bei der humanen Sequenz ca. 20 kb hinter dem LOBO-Gen, so daß dessen chromosomale Lokalisation in Relation zum Phosphatase-Gen sehr genau angegeben werden kann.

#### Beispiel 5



Die weitere genetische Analyse des LOBO-Gens der transgenen Maus zeigte, daß sich die Insertion des künstlichen Gens innerhalb des (nicht-codierenden) Introns zwischen den Exonen 7 und 6 befindet. (Da bisher lediglich das 3'-Ende des Gens sequenziert ist, wurden die Exons ausgehend vom 3'-Ende aus fortlaufend mit 1, 2, 3 etc. in Richtung 5'-Ende numeriert). Die Insertion ist 48,2 kb von Exon 7 und 5,6 kb von Exon 6 entfernt und hat zur Deletion von 10 Basenpaaren geführt. Letzteres sollte im Intron kein Problem bereiten, da dieser Bereich ohnehin nicht codiert. Es ist vielmehr anzunehmen,

daß es aufgrund der künstlichen DNA-Insertion zur Störung bei der Reifung der mRNA kommt. Bei diesem Prozeß werden die Introns, die in der primären RNA noch enthalten sind, herausgeschnitten ("splicing"). Für dieses Herausschneiden sorgen gewisse Sequenzsignale. Solche Signale sind auch in dem künstlich eingeführten Gen enthalten, so daß es vermutlich zu einem sogenannten "aberranten splicing" kommt. Infolgedessen wird die Bildung einer funktionsfähigen mRNA verhindert und das entsprechende Protein kann nicht produziert werden.

Tatsächlich hat die experimentelle Überprüfung der LOBO-Expression (durch "Northern Blot") ergeben, daß in heterozygoten LOBO-Mäusen nur noch etwa die Hälfte an mRNA produziert wird, im Vergleich zur Wildtyp-Maus. In homozygoten LOBO-Mäusen kann überhaupt keine LOBO-mRNA mehr nachgewiesen werden.

Es ist daher anzunehmen, daß die Mutation in der transgenen LOBO-Maus die Genexpression auf post-transkriptionaler Ebene abschaltet. Offenbar sinkt dann bereits in den heterozygoten Mäusen die Menge an produziertem LOBO-Protein unter einen kritischen Schwellenwert, was dann zu dem beobachteten, dominanten Phänotyp führt.

## Beispiel 6

## Charakterisierung des LOBO-Proteins

Die aus den einzelnen Exons der sequenzierten Bereiche des LOBO-Gens abgeleitete Aminosäuresequenz von Maus und Mensch wurde mit bekannten Proteinen verglichen. Dabei stellte sich heraus, daß das Lobo-Protein keiner der bisher identifizierten Proteinklassen zugeordnet werden kann. Die Aminosäuresequenz des Proteins weist jedoch Bereiche auf, die extrem konserviert sind sowohl zwischen Mensch und Maus, als auch zu Proteinen aus Saccharomyces cerevisiae, Schizosaccharomyces pombe, einem Bakterium der Gattung Leuconostoc und aus Caenorhabditis elegans (siehe Figur 3). Von dem Protein aus



Hefe (Dis3) ist bekannt, daß es eine Rolle in der Zell-zykluskontrolle spielt. Die Funktion der anderen Proteine ist bisher nicht untersucht.

#### SEQUENZPROTOKOLL



#### (1) ALLGEMEINE ANGABEN:

- (i) ANMELDER:
  - (A) NAME: André Rosenthal
  - (B) STRASSE: Beutenbergstr. 11
  - (C) ORT: Jena
  - (E) LAND: Deutschland
  - (F) POSTLEITZAHL: 07745
- (ii) BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG: Nucleinsaeuremolekuele codierend Proteine, die die Knochenentwicklung beeinflussen
  - (iii) ANZAHL DER SEQUENZEN: 7
  - (iv) COMPUTER-LESBARE FASSUNG:
    - (A) DATENTRÄGER: Floppy disk
    - (B) COMPUTER: IBM PC compatible
    - (C) BETRIEBSSYSTEM: PC-DOS/MS-DOS
    - (D) SOFTWARE: PatentIn Release #1.0, Version #1.30 (EPA)
- (2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 1:
  - (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
    - (A) LÄNGE: 1550 Basenpaare
    - (B) ART: Nucleotid
    - (C) STRANGFORM: Doppelstrang
    - (D) TOPOLOGIE: linear
  - (ii) ART DES MOLEKÜLS: cDNA
  - (iii) HYPOTHETISCH: NEIN
  - (iv) ANTISENSE: NEIN
  - (vi) URSPRÜNLICHE HERKUNFT:
    - (A) ORGANISMUS: Mus musculus
  - (ix) MERKMAL:
    - (A) NAME/SCHLÜSSEL: CDS
    - (B) LAGE: 2..1180
  - (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 1:
- C CTC GGC CGA AGT AAA GTA GCT GCT GAG AGA GCC ACA AGT GTC TAC
  Leu Gly Arg Ser Lys Val Ala Ala Glu Arg Ala Thr Ser Val Tyr
  1 5 10 15
- TTG GTC CAG AAG GTG GTC CCC ATG CTT CCC AGG CTT CTG TGT GAG GAA

  Leu Val Gln Lys Val Val Pro Met Leu Pro Arg Leu Leu Cys Glu Glu

  20 25 30
- CTC TGC AGC CTC AAC CCC ATG ACT GAC AAG CTG ACC TTC TCT GTG ATC
  Leu Cys Ser Leu Asn Pro Met Thr Asp Lys Leu Thr Phe Ser Val Ile
  35 40 45
- TGG AAG CTG ACC CCT GAA GGC AAG ATC CTT GAA GAG TGG TTT GGC CGC
  Trp Lys Leu Thr Pro Glu Gly Lys Ile Leu Glu Glu Trp Phe Gly Arg
  50
  55
  60



												: •	: .		•	• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •
							AAA Lys								AGC Ser	238
							AAG Lys								CCA Pro 95	286
							GAG Glu									334
-							CTC Leu									382
							TTC Phe 135									430
							TTC Phe									478
							ATG Met									526
							GAT Asp									574
							GGG Gly									622
							CCC Pro 215									670
			_				ATA Ile									718
							GAT Asp									766
							CGT Arg									814
							TTC Phe									862
							GTG Val 295									910
							GGG Gly									958
GCA	CTG	GCC	CTG	CGA	TCC	TAC	AGC	TTC	CAG	AAG	GTG	GGG	AAG	AAG	CCA	1006

Ala 320	Leu	Ala	Leu	Arg	Ser 325	Tyr	Ser	Phe	Gln	Lys 330	Val	Gly	Lys	Lys	Pro 335		• • •
GAG Glu	CTC Leu	ACT Thr	CTT Leu	GTT Val 340	TGG Trp	GAG Glu	CCT Pro	GAT Asp	GAC Asp 345	CTT Leu	GAA Glu	GAG Glu	GAG Glu	CCA Pro 350	ACA Thr		1054
CAG Gln	CAG Gln	GTC Val	ATC Ile 355	ACC Thr	ATC Ile	TTC Phe	AGC Ser	CTG Leu 360	GTG Val	GAT Asp	GTG Val	GTC Val	CTG Leu 365	CAG Gln	GCA Ala	:	1102
GAG Glu	GCC Ala	ACA Thr 370	GCC Ala	CTC Leu	AAG Lys	TAC Tyr	AGT Ser 375	GCT Ala	ATC Ile	CTG Leu	AAG Lys	CGA Arg 380	CCA Pro	GGC Gly	CTG Leu		L150
					GAG Glu					TGA	ATGCI	'AG C	CCA	AGCC	AG	]	200
GCCI	GTGC	CT C	CCCI	ACCC	T GC	TGGC	TTTT	AGG	SAATA	AGGA	ССТІ	'TTGA	.CA C	CAAA	AGGGGA	1	260
TTTI	TAAT	TT C	GTTI	TTAA	AC AA	CTCA	.GGGG	TTI	GTTI	ATT	TTTT	TATT	TT I	CCTI	TTATT	1	.320
TTAC	CTTTI	GC A	GCTC	AGTI	T T	'AAAT	'GAAC	TGG	AAGG	STTA	GGGG	TCAG	GG C	AGGG	GATGC	1	.380
TGAG	GCCI	GG C	CTGI	'GCTT	c cc	TGAG	CAGA	GAG	GATC	CCA	GTCC	TCCT	GG G	CAGG	CAGCC	1	440
CCGC	TTCT	'AC C	AGGC	GACC	C AC	TGCC	CTTC	CCT	GCCC	AGG	AAAT	GGGG	GG T	TTCA	GCAAA	1	500
TCAG	TGTC	AT G	GAAT	'AAAA	T CA	AGTG	TGAA	TTG	CAAA	AAA	AAAA	AAAA	AA			1	550

#### (2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 2:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
  - (A) LÄNGE: 393 Aminosäuren
  - (B) ART: Aminosäure
  - (D) TOPOLOGIE: linear
- (ii) ART DES MOLEKÜLS: Protein
- (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 2:

Leu Gly Arg Ser Lys Val Ala Ala Glu Arg Ala Thr Ser Val Tyr Leu  $1 \hspace{1cm} 5 \hspace{1cm} 10 \hspace{1cm} 15$ 

Val Gln Lys Val Val Pro Met Leu Pro Arg Leu Leu Cys Glu Glu Leu 20 25 30

Cys Ser Leu Asn Pro Met Thr Asp Lys Leu Thr Phe Ser Val Ile Trp 35 40 45

Lys Leu Thr Pro Glu Gly Lys Ile Leu Glu Glu Trp Phe Gly Arg Thr 50 55 60

Ile Ile Arg Ser Cys Thr Lys Leu Ser Tyr Asp His Ala Gln Ser Met 65 70 75 80

Ile Glu Asn Pro Thr Glu Lys Ile Pro Glu Glu Glu Leu Pro Pro Ile 85 90 95

Ser Pro Glu His Ser Val Glu Glu Val His Gln Ala Val Leu Asn Leu 100 105 110

His Ser Ile Ala Lys Gln Leu Arg Arg Gln Arg Phe Val Asp Gly Ala

Leu Arg Leu Asp Gln Glu Phe Met Leu Leu Ala Asn Mat Ala Val Ala 140

His Lys Ile Phe Arg Thr Phe Pro Glu Gln Ala Leu Leu Arg Arg His 155 150

Pro Pro Pro Gln Thr Lys Met Leu Ser Asp Leu Val Glu Phe Cys Asp

Gln Met Gly Leu Pro Met Asp Val Ser Ser Ala Gly Ala Leu Asn Met 185

Ala Leu Tyr Phe Cys Ser Gly Met Leu Gln Asp Gln Glu Gln Phe Arg 200

His Tyr Ala Leu Asn Val Pro Leu Tyr Thr His Phe Thr Ser Pro Ile

Arg Arg Phe Ala Asp Val Ile Val His Arg Leu Leu Ala Ala Leu

Gly Tyr Ser Glu Gln Pro Asp Val Glu Pro Asp Thr Leu Gln Lys Gln 250

Ala Asp His Cys Asn Asp Arg Arg Met Ala Ser Lys Arg Val Gln Glu 265 260

Leu Ser Ile Gly Leu Phe Phe Ala Val Leu Val Lys Glu Ser Gly Pro

Leu Glu Ser Glu Ala Met Val Met Gly Val Leu Asn Gln Ala Phe Asp 295

Val Leu Val Leu Arg Phe Gly Val Gln Lys Arg Ile Tyr Cys Asn Ala 310

Leu Ala Leu Arg Ser Tyr Ser Phe Gln Lys Val Gly Lys Lys Pro Glu

Leu Thr Leu Val Trp Glu.Pro Asp Asp Leu Glu Glu Pro Thr Gln 345

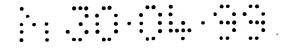
Gln Val Ile Thr Ile Phe Ser Leu Val Asp Val Val Leu Gln Ala Glu 355

Ala Thr Ala Leu Lys Tyr Ser Ala Ile Leu Lys Arg Pro Gly Leu Glu 375

Lys Ala Ser Asp Glu Glu Pro Glu Asp

## (2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 3:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
  - (A) LÄNGE: 1140 Basenpaare
  - (B) ART: Nucleotid
  - (C) STRANGFORM: Doppelstrang
  - (D) TOPOLOGIE: linear
- (ii) ART DES MOLEKÜLS: cDNA
- (iii) HYPOTHETISCH: NEIN



## (iv) ANTISENSE: NEIN

## (vi) URSPRÜNLICHE HERKUNFT:

(A) ORGANISMUS: Homo sapiens

## (ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: CDS
- (B) LAGE:2..782

## (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 3:

G A	TC C le H	AC C is A	GC G rg A	la P	TC C he P 65	CC G ro G	AG C lu G	AG G ln A	la L	TG C eu L 70	TG C eu A	GC C rg A	GG C rg H	is P	CC ro 75	4	6
	CCC Pro															9	4
	GGG Gly															14:	2
	TAC Tyr															190	0
	GCG Ala 425															238	8
	TTT Phe															286	5
	AGG Arg															334	1
GAC Asp	CAC His	TGT Cys	AAC Asn 475	GAC Asp	CGC Arg	CGC Arg	ATG Met	GCG Ala 480	TCC Ser	AAG Lys	CGC Arg	GTG Val	CAG Gln 485	GAG Glu	CTC Leu	382	2
AGT Ser	ACC Thr	AGT Ser 490	CTC Leu	TTC Phe	TTT Phe	GCT Ala	GTT Val 495	CTG Leu	GTC Val	AAG Lys	GAG Glu	AGT Ser 500	GGC Gly	CCC Pro	CTG Leu	430	)
	TCA Ser 505															478	3
	GTG Val															526	5
GCC	CTG	CGG	TCC	CAC	CAC	TTC	CAG	AAG	GTG	GGC	AAG	AAG	CCG	GAA	CTC	574	1

									-	_									
Ala	Leu	Arg	Ser	His 540	His	Phe	Gln	Lys	Val 545	Gly	Lys	Lýs	Pro	GIu 550	Leu		·:· ·	••••	••••
															CAG Gln		622		
											CTG Leu				TCC Ser		670		
															GGC Gly		718		
											GAC Asp						766		
			ACC Thr		T GA	GCTC	CACC	C AGO	CCGCC	CTGC	CCCG	CCTO	3CC				812		
CCGC	CTGC	CT C	TCCC	CGCCF	AC AC	TGGC	ATTT!	GGF	ACCTG	TTG	ACAC	GGAG	GG G	GGTT	TTTA	A	872		
TTTC	GTTI	TT P	ACAA	ACTCA	AG GG	GTTT	GTTT	TTA	TTTT	TAT	TTAA	TTTT	TG C	AGCT	'CAAC'	r	932		
TTTA	AACA	AA C	TGCA	AGGGG	GA GA	GGGT	GGGG	CTG	GAAG	GAA	GGCI	'GAGG	SCC I	GGTC	AGCA	3	992		
TGAC	CCCA	GC P	GAGC	CAGGC	c cc	AGTO	CTCC	TGG	GAGG	CTG	GCCC	CCCT	TT T	TTCT	'GGGC		1052		
CTAC	TGCC	CT C	CTCI	GCCC	'A GG	LAAA	GGGG	GGG	TTTC	AGC	AACT	'CAGT	GT C	ACAG	AATA	A :	1112		
AATO	'AAGT	GT G	GAGT	GCCA	T AA	AAAA	AA									:	1140		

## (2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 4:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
  - (A) LÄNGE: 260 Aminosäuren
  - (B) ART: Aminosäure
  - (D) TOPOLOGIE: linear
- (ii) ART DES MOLEKÜLS: Protein
- (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 4:

Ile His Arg Ala Phe Pro Glu Gln Ala Leu Leu Arg Arg His Pro Pro 1 5 10 15

Pro Gln Thr Arg Met Leu Ser Asp Leu Val Glu Phe Cys Asp Gln Met 20 25 30

Gly Leu Pro Val Asp Phe Ser Ser Ala Gly Ala Leu Asn Met Ala Leu 35 40 45

Tyr Phe Cys Ser Gly Leu Leu Gln Asp Pro Ala Gln Phe Arg His Tyr
50 55 60

Ala Leu Asn Val Pro Leu Tyr Thr His Phe Thr Ser Pro Ile Arg Arg

70

75

80

Phe Ala Asp Val Leu Val His Arg Leu Leu Ala Ala Leu Gly Tyr 85 90 95

Arg Glu Arg Leu Asp Met Ala Pro Asp Thr Leu Gln Lys Gln Ala Asp
100 105 110

His Cys Asn Asp Arg Arg Met Ala Ser Lys Arg Val Gln Glu Leu Ser 115 120 125

Thr Ser Leu Phe Phe Ala Val Leu Val Lys Glu Ser Gly Pro Leu Glu 130 135 140

Ser Glu Ala Met Val Met Gly Ile Leu Lys Gln Ala Phe Asp Val Leu 145 150 155 160

Val Leu Arg Tyr Gly Val Gln Lys Arg Ile Tyr Cys Asn Ala Leu Ala 165 170 175

Leu Arg Ser His His Phe Gln Lys Val Gly Lys Lys Pro Glu Leu Thr
180 185 190

Leu Val Trp Glu Pro Glu Asp Met Glu Gln Glu Pro Ala Gln Gln Val 195 200 205

Ile Thr Ile Phe Ser Leu Val Glu Val Leu Gln Ala Glu Ser Thr 210 215 220

Ala Leu Lys Tyr Ser Ala Ile Leu Lys Arg Pro Gly Thr Gln Gly His 225 230 235 240

Leu Gly Pro Glu Lys Glu Glu Glu Glu Ser Asp Gly Glu Pro Glu Asp
245
250
255

Ser Ser Thr Ser 260

- (2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 5:
  - (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
    - (A) LÄNGE: 49999 Basenpaare
    - (B) ART: Nucleotid
    - (C) STRANGFORM: Doppelstrang
    - (D) TOPOLOGIE: linear
  - (ii) ART DES MOLEKÜLS: Genom-DNA
  - (iii) HYPOTHETISCH: NEIN
  - (iv) ANTISENSE: NEIN
  - (vi) URSPRÜNLICHE HERKUNFT:
    - (A) ORGANISMUS: Mus musculus

## (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 5:

GATCAAGTCC	AGAACCTCAC	ACTGAAACCC	AAGCCTTGTG	ATGTTCTTAG	TGGTGACATT	60
CTTATTCACG	TAGTAAATAT	TGAATGGTAT	TTGTTGCACT	CAGATACCAT	ACAAGGTATT	120
GAAAATCTCA	GACATTTCCC	CATCCAGACA	GAAGTCCATC	TTTCCTAGTT	GTAGTTGTCT	180
ATTCTCCCTT	TCCCCTGGCT	GCATGTTTTA	AATTTCTTAC	AGTAAAGGCA	TATTGCAACT	240
TAAAAGCAAA	AGTCATTTTG	AGACATTTTC	GCCTGTTTT	TAATAAGTAG	ATGAGATATT	300
GGAGTGCATT	TGTAGGCTGA	GTGAAAGACA	GACAAAGTGA	GGAAGGAGTC	ACAGTTTGGG	360
AGCCTGGTAA	AGAAGGACTC	AGCCTATGAG	AGCAATGAGT	TCCCACAGGA	CAAGGGTCAG	420
CTCTTCTCCT	ACCTTGACTA	GAATAAAGGG	AGGGGCTGGG	AATGGGGCTC	AGTAGACCAT	480
GGGAAGGTGA	TTCGATGCTC	CCTGTCAGGT	TCCCCAGGGG	TAAATGTCAT	TTTCCCTGCA	540
CTCCAGGGCC	AGTTCTGTTC	CATTCTGTTC	TCCTGCCAGA	CTCTTTTTT	TTTTTTTACA	600
GTTTTTTTA	ATTAGGTATT	TTCTTCATTT	ACATTTCAAA	TGCTATCCCA	AAAGACCCCC	660
CATACCCTCC	CCCCCATTCC	CCTACCCACC	CACTCCCACT	TCTTGGCCCT	GGTGTTCCCT	720
TGTACTGGGG	CATATAAAGT	TTGCAAGACC	TATGGGCCTC	TCTTCCCAAT	GATGGCCGAC	780
TAGGTCATCT	TCTGAAACAT	ATGCAGCTAG	AGACACGAGC	TCTGGAGGTA	CTGGTTAGTT	840
CATATTGTTG	TTCCACCTAT	AGGGTTGCAG	ACACCTTTAG	CTCCTTGAGT	ACTTCCTCTA	900
GCTCCTCCAT	TGGGGGCCCT	GTGTTCCATC	CAATAGCTGA	CTATGAGCAT	CCACTTCTGT	960
GTTTGCCAGG	CATCGCATAG	CCTCACAAGA	GACAGCTGTA	TCAGGGTCCT	TTCAGCAAAA	1020
TCTTGCTGGT	GTATGCAATG	GTGTCAGCAT	TTGGAGGCTG	ATTATGGGAT	GGATCCCCGG	1080
GTATTCCTGC	CAGACTCTTA	AGCCCGGACC	AGAGTTTTAC	GTCTTCCTCA	TAGTTCAGTG	1140
CCCTCTACCC	AGAAAACACT	TTGCCTTGGT	TTTCACTGTT	CTGTTTATTC	CTGTTGCTTA	1200
GTGAGATGGT	GGGCCCCAAA	TAAGCATGTG	CATCCCCAGC	AGCCACCCCA	ATCCTATGAA	1260
CTTGCATGCT	GGGAGTTGTG	GAGTGTCTCA	GGTAGCCCTG	CCATGCTTCC	CCACAGAGCT	1320
GCTCTTCATT	TCCTTAATGA	CCCCTGTGGA	CTTTCATACC	ATTAACCTGC	CAGATGCCAC	1380
CACTGAAAAG	CTTGTATTCT	TCCTGGGCTA	CTGTGGTCCA	AAGCAAGACT	CCCACAGTGC	1440
CATGTAGCTT	AAGGCTTTCG	CTAAAAGCAG	TGCTAGGTGC	TGTGTTTCAT	ACCTAGGCAC	1500
CCTACTAAAT	ACCTGAGAAA	CTCCAGGAGG	AAGTAGCTTC	AAAGCCTAGT	TCTGAGAATC	1560
AGAAATTGTT	CCCATAATCT	CTCCTCTTAG	TCACTACAAG	GGGCAGAGCC	TAGCTGTTTT	1620
ATTTCAGGAC	TGTCGGTGGG	ACCTCTGTAG	CAAGGGAGGG	ATGGAAGGAG	CTGCTGTTCC	1680

ATATCCCTCA AGTCCCAGTT TTCCACTGAA GACACCAGCC AGCTAGATGG CTTC GTCACATCAG AGGAGCAACG GAACTCAGTT GTGAAGCAGT GAAGCTTGAG GATGAAAAGC 1800 AGAATCCAAA ATGAAACATT TTCAAGATAT GAAATGAGGT GTTTGTTTCA GTAAGCAGCA 1860 GAAAAGGTTA TGGTGTGGAG TGTCTTTTCA AGGACAAGGG GCTTTATGAG CTGGCTTACA 1920 ATGGACCTGT TCAAAGGAAG GCTGGGGTAC TAGGTTCACC AGGCAGAAGG TATCTGTGAT 1980 GTTTCCTGGA TCCAGAATTC CCCCACCCCC CACCCCCACT GCTACTTCCC ACATTCTCCT 2040 TCTTTCTCCC TCCCCTCCTC CAGTTTCCTT TCTGTACAGA GAGATGAGTC CCAAACATGA 2100 GCCTTTAATG GGGGACTTTT GGGATAGCAC TGGAAATGTA AACGAGGAAA ATACCTAATA 2160 AAAAATATTT AAAAAAAAA GATGCCTCCT GCCAGTCTTG AGGACAGTGG AACACTTTGA 2220 AGATTATACC TGCTTGAGTA CCTTTACCCA CTGTTACGGG AACACAATTC CTATCTCCTG 2280 GCCACAGCTA GAGTTTCGGC TCCCTCTAGC CCAATGGTTC TCAGCCTTCC TGATGCTGCA 2340 ACCCTTTGAT ACAGTTCCTC ATGTTGAGGT GACCCCCAAC CATAAAATTA TTTCATAGCT 2400 ACTTCATAAC TATAACTTTG GTGCTGTTAT AAACCCTAAT GTTAGCAACC AACATACAGG 2460 ATGTCTGATA TAATCCCAAA GGGGTTGCAA CCCACAGATT GAAAACCCCT GATCTAGATG 2520 CTGTATGTGG CAAAGATTTG GTTTCCTCTG CTTCCTTGTC TTTGGTTTAG AAGCTTACAT 2580 AGCTGTCATC AGATCAGGAT GGGAAAGGAC CTAATCTCTC TTGAGACTGA AGGACAAGCC 2640 AGTGAGTGAT AAGATTGTAT AGTTAATTCC AGCTTCTTCT CTATGCAGAC TCTACCATGT 2700 GCACAAACTG ACTTAGAACC CAAACAGGCT GGCTAACTTG GAACCAGCCA ACCTGTGTTG 2760 CTGGGCTTCT AAGGCACTGG TCCTTTCCCA GCCACTGGTG GTCTTGACAC AGCAAGAGCA 2820 AGCCTGTGAG ATGAAAGGAG CTGCTGCTGG TGGGAGGCAG CCTTGCCACA GTTTCATTCT 2880 GCCCTGCTGT CTTTCTCTTG TTGTCAGTCT CATTCTGTCA CCTCAGGCCT CAGTTGAGAG 2940 AGGGCCTAAT GAAGGAGGAC CCCCAACCCT GCCCCCTGCT TATATGAAGC CACCCCATAG 3000 TTTCTGACTA GTTAGTCACA GGTCATTCCA TAAGGAATCA GCTTTCCTTC CATCAAGCAA 3060 CCTCCTGCCC TTTGCTGTCC CCGCCTCTCC ACCTCTGCCC AAGTCATTTT CAGACACTTT 3120 GTTCTTGACA CCTTTTACTG TCCTTTTGGC CAGGATGGCT GGGATGGCCA GGACGGCCAT 3180 GTTGGCTGGG ATAGCCATGT TGACCAGACT AGCCTTGCCT TCATAGCTTT AAGAAGCAGC 3240 AGCAATCTGC TGCCCCCAGG CACCACCACC ACTCCAGACA GCCTGCTTTT GTTCCAGTCA 3300 GGAAAGTGCT TCTTTCTGCC TTCCAGGCTT TTTGAACTAA AAGTTCTGTA TGAGGAAGCC 3360 CAGAGGTTCA GAACTCATTT CACATCTAGT TATTTAAAAT TTAAAATTAG CTCTATTAGT 3420

AGTTTTTTGA ACCAAATATG TCTCAATGAG TTAATATTTT TCAGAGAATA ATTTTTAAAA AGTTCATGGA ATAGGACGGA GGTCCAAAGG TTTCTTCACG CCTTTATATC TATAAATTGT 3540 AGAAATGAGG TATAATTGTA GAAATATATT TGAGGTATAT TTTGATTCTC ATCATCTACG 3600 TTACGACCTT CCGCTAAAAA GAAAAAGTG TGTGTGTGTG TGTGTGTGTG 3660 TGTGTGTGTG TGTGCGCGCA CACACACATC CACATGAATC CACTATATAT ATATATATT 3720 TTTTTACTCT GAACCTTCAG GTATGGACCT AAGAGTTTGC ATGATTCTTG AGTATTTCCC 3780 ACCTGATTGC CCAGCTTCCC CTGGTGTGTC AAAGTGATGC TCAAAGGCTG TGTACCTGAG 3840 GCTGGGACCA GCAGCACTGA GTAGGTCAGG AGGGGATACC TCCTTAGATA ATGGGTTTCT 3900 CAGCCATGTG TCTTCAGTCT GTGGAGAGAC TGTGCTTAAG CTGACATTCT GAACAGTGGC 3960 ACCCCACAGT ATGTGCTAGA ATCCTGTGTA GAGTTCAGTG TGGCCTGAAT CCTGTGGTTA 4020 TGCAAAGGAG GCAGGACACG ATCTCCTCAG GGGTACTGTC CATGTGTTCC CTCCTCTTT 4080 TTTTTTTCTA CCTTTTCCAT GAAAAGCCCT TTGTCTTCTG CCACTGGCTC TGGTTATGGA 4140 CTTGGTGTTG ATGTGAGTAC AGTTTTCAGA TTGGAAATTA ATGAGGTGTT CCATTGAGAG 4200 AAGCCTGACT TCTACCCTGG CTGGCTGCTC CCAGGTTTCC TCCATGTGGG TCTTTGCTGC 4260 TTTCTCTGTG GGCAGCTGCC CTTGGCTGGC ATTCTTCTAT TGGCTTTCCC CAGAGGTACT 4320 TTCAAGACTG CTTTCCCAGG CTAGAAACTA TTCTAGTACA TGTCAGCTGT GCCTCCCACA 4380 AGTCCCAAGC CATGGTAAAG CCAGACAGCC TTGGCTGAGA AGGGAAGTTC GAAAAGGCTC 4440 TCCTTTGTAT GTTTGTGAG AAGGGATGAA GGGCAAAAGA GGAAGGGAAA TCAGGTAAAG 4500 ATGCTATGGA AACCAGCACC TAAAGTAGAA AGTTTGGTAG TGTCCATGTG GGCATTGGAG 4560 AAAGGCTGTC TTGACAAGAA GGAAACAAAG AAGCAGAGGT ACCTATTAGG TAGAACAGGT 4620 GCTTCTAATA AGATAGTGTA CTATTAGTAG GCATGTAGCC AGGCTCTGGT GAGGAATAGT 4680 AGGCAACATA GGGTGACACA TGGCTGCTAG TCAGGGCTCA ACAATCAGAG GGGACTAAGG 4740 AAGCAACTGA TGTGTAGAGC CAAGACATGT GGGCATGTAG GCAGAAGAAC ATCTAAGAGC 4800 TTTGTACAGC TTACTGTAAA GGTTTGTGCA TAAAACTTAG AATGCTCTGA GCACTCATCA 4860 GATTCTACAG CTGTTCTTGC TCCAACTTTG TACAGCAGAA ATCTGCTAAT TGTGTAGTAG 4920 TTACCTTCAC TTGAGTGTCA TGTACTAGGA AGGAGGATGC AGGCCACAGG AGGACAGATA 4980 TCAAGACCTG AGTGTGGGGA GGAGTTCATG AGCTAGCTCA CTGGGAGGTG TAGGAATGAA 5040 AAGGGTGGCA CACAATGTAA GCTGCCACCA TCTGTCAGCA GGCTGAAAAC AGACTGCCTA 5100 ACACACATGT ACACAGGACT GAGCTGAGGG AGAACTCATT TGGGAAGAAA ATTAAGAAAA 5160

GAAAGAAGCA TAGTGTCCAC ACTTCAGTCT TCATTTTTCT TGAGTTTCAT GTGTTTAGGA AATTGTATCT TATATCTTGG GTATCCTAGG TTTTGGGCTA ATATCCACTT ATCAGTGAGT 5280 ACATATTGTG TGAGTTCCTT TGTGAATGTG TTACCTCACT CAGGATGATG CCCTCCAGGT 5340 CCATCCATTT GGCTAGGAAT TTCATAAATT CATTCTTTTT AATAGCTGAG TAGTACTCCA 5400 TTGTGTAGAT GTACCACATT TTCTGTATCC ATTCCTCTGT TGAGGGGCAT CTGGGTTCTT 5460 TCCAGCTTCT GGCTATTATA AATAAGGCTG CTATGAACAT AGTGGAGCAT GTGTCCTTCT 5520 TACCAGTTGG GGCATCTTCT GGATATATGC CCAGGAGAGG TATTGCTGGA TCCTCCGGTA 5580 GTACTATGTC CAATTTTCTG AGGAACCGCC AGACGGATTT CCAGAGTGGT TGTACAAGCC 5640 TGCAATCCCA CCAACAATGG AGGAGTGTTC CTATTTCTCC ACATCCACGC CAGCATCTGC 5700 TGTCACCTGA ATTTTTGATC TTAGACATTC TGACTAGTGT GAGGTGGAAT CTCAGGGTTG 5760 TTTTGATTTG CATTTCCCTG ATGATTAAGG ATGTTGAACA TTTTTTCAGG TGCTTCTCTG 5820 CCATTCGGTA TTCCTCAGGT GAGAATTCTT TGTTCAGTTC TGAGCCCCAT TTTTTAATGG 5880 GGTTATTTGA TTTTCTGAAG TCCACCTTCT TGAGTTCTTT ATATATGTTG GATATTAGTC 5940 CTCTATCTAA TTTAGGATAG GTAAAGATCC TTTCCCAATC TGTTGGTGGT CTCTTTGTCT 6000 TATTGACGGT GTCTTTTGCC TTGCAGAAAC TTTGGAGTTT CATTAGGTCC CATTTGTCAA 6060 TTCTCGATCT TACAGCACAA GCCATTGCTG TTCTGTTCAG GAATTTTTCC CCTGTGCCCA 6120 TATCTTCAAG GCTTTTCCCC ACTTTCTCCT CTATAAGTTT CAGTGTCTCT GGTTTTATGT 6180 GAAGTTCTTT GATCCATTTA GATTTGACCT AGTGTGGACA CTATGCCCCT CCTTAGAAGT 6240 GGGAACAAAA CACCCTTGGA AGGAGTTACA GAGACAAAGT TTGGAGCTGA GATGAAAGGA 6300 TGGACCATGT AGAGACTGCC TTATCCAGGG ATCCACCCCA TAATCAGCAT CCAAACGCTG 6360 ACACCATTGC ATACGCTAGC AAGATTTTAT CGAAAGGACC CAGATGTAGC TGTCTCTTGT 6420 GAGACTATGC CGGGGCCTAG CAAACACAGA AGTGGATGCC CACAGTCAGC TAATGGATGG 6480 ATCACAGGGC TCCCAATGGA GGAGCTAGAG AAAGTACCCA AGGAGCTAAA GGGATCTGCA 6540 ACCCTATAGG TGGATCAACA TTATGAACTA ACCAGTACCC CGGAGCTCTT GACTCTAGCT 6600 GCATATGTAT CAAAAGATGG CCTAGTCGGC CATCACTGGA AAGAGAGGCC CATTGGACAC 6660 ACAAACTTTA TATGCCCCAG AACAGGGGAA CGCCAGGGCC AAAAAGGGGG AGTGGGCGGG 6720 TAGGGGAGTG GGGGTGGGTG GGTATGGGGG ACTTTTGGTA TAGCATTGGA AATGTAAATG 6780 6840 CTCTAGAGAA AACTTTTTTT TTTTTTTTTT TTTTTTTTTG GTTTTTCAAA ACAGGGTTTC 6900

TCTGTGTATA GTCCTGGCTG TCCTGGAACT CACTCTGTAG ACCAGGCCGG CCTATCCCTC. CCAACTGCTG GGATTAAAGG CATGCGTCAC CACTGCCCGG CCAGGGGAAA CTTTGAGACC 7020 7080 ACAAGAATGA AGAGGTCAGA GCCATTTTCC TTATGAAGGA GGCTGAGGCT CCATTCAGGA ATTGTGGGTA TGCTCGGATC TCAAGCCTGG TCACTTGGAT GGCTTCTTGT AGAGACCTTT 7140 AGCTGCATCT GTCTCCAAAC TGCTTCCCAA CCCCTGGAAC GGGCTCTGAA GCTGTCCTTG 7200 CCTATAGCAT GCAAGGCCTT GTGAGTACCA GGTATGAGGC CTGATTGCTA GAGAAGACAG 7260 7320 GATCTCATAG AGTCTCTTGC TATTTGCAAT AGGGATCATT CTTGGAATAA TCCGAAAAGT AGAGTTTAAG AAATTTTGAA GAAAAAAAA TCTAATATTA CAGATTCCAG ACTTGTTATA 7380 7440 7500 7560 7620 7680 7740 7800 AAAGTGAACA GTAGGGATTG GAGAGATGGT TCAGTGGTTA AGAGCACTGA CTGCTCTTCT 7860 GGAGGTCCTG AGTTGAATTC CCAGCAACCA CATGATAGCT CACAACCACT TGTAATGGGA 7920 TCCGATGCCC TCTTCTGGTG TGTCTGAAGA CAGCTATAGT GTACTTGTAT TAATAAAAAT 7980 AAATAAATCT TTTTTAAAAT TTTTTTTAAA ATAATGTGAA CAGTAACTGC TGTTCTCCAA 8040 GTGCCCCTGT TGTCATTTTT AAAAAGCCAT AGTTCTTTCT TTCATGGAGG GTGATCAATC 8100 ACAAGGGTCA CTGCATACAT CTAGGATAGA AGCTGTGTTA CATAGATTCG GTGTGTGGAG 8160 AGTTGCTGAG TTCCTCTTT TCCTTCTTTC TCAAAGGTAT CAGCCAGGCG TCATAGTCCC 8220 ATCTCGTGTC TCAGGCAGCT ATCCTATCTT CTCTTCCCTC TTTGTGACAT TGATGACCAT 8280 TCATCCAAAC AAATGGAAAC ACTTCCCATG GGCCATTCAG TGCAAGTCTT CCACGTGGCC 8340 TTGCTTTGTG CTGGGGAAGA GTGTAGACCT CAGCTGTCTC TTGAATTCTG CTAGGGCCTG 8400 GTAGTCTAAA CTGCCAGAAG GCAGCAACCT CTGCATTTTG TTCATCCATG TGGCACCAGT 8460 CAGTGTTGAG AGAGAGAGA AGGAGAGAGA GAGAGATTAA GTACAGTCTG TCTTTGCAGA 8520 TCCTTGAAGA GTGGTTTGGC CGCACTATCA TCCGTTCTTG CACCAAACTG AGCTACGACC 8580 ATGCCCAGAG CATGATCGAA AATCCAACTG AGAAGATCCC TGAGGAAGAG CTTCCCCCAA 8640

TTTCTCCAGA GCACAGCGTC GAGGAGGTGC ACCAGGCAGT CCTGAAGCTG CAGAGCATTE CAAAGCAACT CCGCCGCCAG CGCTTTGTAG ATGGCGCACT CCGTTTAGAT CAGGTCAGTG 8760 AGTCTCTTTT GTTTTATGTG GTCTTGAGTT TGGCTTGTGC CCAAAACTCA AGGGTGAGAA 8820 ATATCCTGGT GGCCTCTTTC TCTCCACCTA TTTCCCCTGC CCCTGCCACA CCATGGTAAT 8880 ATGAGTTAGG GTAAGATGGT ATCTGTGTAC AGAGTTCTGT GACTCCCAGC TGCTCTTACC 8940 TGGAAAACCT GTGTCCATGA TTGAATTCTC ACTTGTAGAT GGCATTGCTG TGACAGGTCC 9000 CTGGGACAAA GAAGGGAGGA AGGACATATT TTTGGCTTGT GGTTTCAGAG GCTCTTGGAA 9060 CATAGCTCTG TTGTTTCTGG CCCATAGTTG GGGGCGGGG GTGGCATGTG AGAAGTATGT 9120 GGCCCAGTGG AGCTGCTTGT CTCATGGCAG CCAGTAAGCA GAGAGACAGA GGCATGTGAA 9180 GGAGCAGAGG CAAGATAGAC TTTCCAGGGT ACACCCCCAG TGATATCAAT GAATCCAACA 9240 GCTGGTTCTT TGAGAAGATA AGCAAGATTG ACAGACCCTT GGTCCAAGTA GCCAAAAGAA 9300 ATAAAGAAGG CCCACATTAA CAGAGTCAGA AATGAACAGG GAAACATTAC AACAGATGCC 9360 TAAGAAATTC AGAGTTTCAT AAGGGCATAC TTTAAAAAAC TGTACTCTAT TAGAAATGGA 9420 TGAGTTTCTA GATTCAGCCA AACCACCAAA ATTAAACCAA AAAGAAGTCA ACAACCTAAA 9480 CAGACCCATA ACAAATAAGA TTGAAACAGT AAAAACAAAA CAAAACAACA AAAAACTTCC 9540 AGCTACAAAG AAAAATCTAG GGCCAGATGG ATTCACAGGA AAATTTTACC AGATGTTCAA 9600 AGAAGATTTG CACCGAGTTG TCCTTAAACT ATTCAAAAAG TAGAGGCAGA GGGAGCACTC 9660 CCAGGTCTCC TCTGTGAAGC CTTTATGTCA CCAGTTCTCT CCGCTCATGG AGATTACTTC 9720 CTCTGCTCCT TGCTTCATGC TTGGTGTCCT GAGGCTGCAG CCCACCATCC TGTCATCTCC 9780 ACCAACAGTC CCTCCCTGAT TCCAAGAGGC TAAGTTGATG CTAATGACAC CAGAACTTGT 9840 GTCTGACCTT TCTCCCTCAC TCAAGCCTAG CTTCTTTACC TGCCTTATCT GCCTGACTGC 9900 CCTTCAGCAG CACAGTGGTG CTCACTCACC CTTCCTTCTG CAGAAAGCAG TGCTTGATGC 9960 CCACAGCATG GCACACAGGC TTCCCAGCAT CCTCTTCTCC CACTGATACA CTGGAGCATT 10020 ATATATGTGC CCCCAACCCA AGTGTACCAG TCGCACAGAT TTTTGTAATT ATGCTTAGAC 10080 TAAACATTAG ACAGACAGAT CATATACAAC TCTCAAAAGG AAGCTGTTTA TTCTGTAAAC 10140 ACATCCATGT TTTAGAAAGA CAAGTCTTCA GAATGTCTTT AGGAAGACTG AAGTCACTTT 10200 ACAAATGAAC CGTGGGGCTT AGGAAAGTCT TTAGAAAATG AATTGGGTTT AGTTTTCTCA 10260 AAAAGACTAG GAATCTATGA TGTTGGCACC TATAATCTCA TCTCTCAGGA AGCCAAAACA 10320 GGAAGATTGA AAGTTCAAGG CCATATAAGA TGTATGTCAA GATCATGTGG CAAGGAAGAA 10380

TAAGAGGAGG AAGCAGAGGA GGAGGAAGAG GAAGAGGAGG AAGAGGAGGA ACAGCAGGAGGAG GAAGAGGAAG GAGGAGGAG AAGGAAGGTG GAGAGAAAGG CAATAAAAAG AATAAATTTA 10500 GTTTTCTCTC ACTCTGTAGC TCAGGTTGAA CTTGAACTCA TGGCTAGCCC CCTGCCTCAG 10560 CTTCCCAAAT GGTAGGATTA TAGGTGTGAG CCACCAAACC AGATACTAAC TTGTATTCTT 10620 TAAGTCTTAC TTTTTTCAA AAATGGTTTA GAAACATATA TCTATGTAAA TTAAGTTATA 10680 ATACAAAATG TTAGGTTGTA TATTATGTAT GCCTTTTCTG CATGATTCTC TTATTTACTT 10740 AACTTTTACA ATGAAAAACC AGCTGTTACC CAAGCCCATC AAATGAGGAA GTTTCTGAAG 10800 TACCATTTCC AGATGTTTCC CCACTAAGAT GCTATAATAA AATTCAACTG GATTAATTCA 10860 TCTGTGAAAC TGGAGGGAGG GGGAGAAAAT AGCGGCAACT TATCTCTGTC CCATTGGAAG 10920 AGGTGTGGTC ATCATCGTAA TGACCATAGA TTATTGATGG AGAATGAGCA GTTAGTATGT 10980 CTGATACTCA GAATTGTATT ACTGAAAAGA CTTTAGATAT CTGTATCCCA GTGGGCCTCC 11040 TAACTCATAA ATGAGAAGGC TGAGGTCCCC ACAGGTAGAT GGGTTGCTTA TTGCCAGGCA 11100 TCCAAGTAGC TCTTTGTTTG GTTTTCCTCC ATTTATTACA CTATGCTGAC ATAAGAGAAA 11160 AAAGTTTGCC TTTAAAGTGA AAGGGGAAAA CACCCTCAAA AACCTAATTA GGTTCCAGTT 11220 AATTAAGGTT TGAAAGTAAT GAATTTGTAT CCTTGGAGTT GATCCCTTCA TTCGCCAGAA 11280 AACAAGTCTG TAGACCCCCA CATAAGATGG AGACATCAAT CTTTGCAGCC AAGGACACTG 11340 GTGAGGCCGT TTATAAATCA GCTAAATGGC TTTATTCAGA AGCCCTGCGT TTGTTCTCCC 11400 GTCCCTGTTG CCTTCTTTGC CCTCACAAGT TCATTTTTCC TTGGTGCCTT TTCAGTGGCC 11460 TGCTGTTTGC CATTGTTCTC TGAAGCTTTG TCTGCCATAG TTCACTGTGT CCATGTTTTG 11520 GGTGGTAGTC CTTTAAAAAG CACATCCTTT TATGTCAGCA GCAATTAGAG ATCGGTCTTC 11580 AGCCAATCCA AAGGCTTTGC CTTTCAAAAA AACAAGGGTT GAAGAACCCG AAAAAGAACA 11640 AAGAAGAAG CCCAAGCAAC AAAAAGGGGC CTGGTTGCAA AAGCAAAAAA AAAAGCCCCA 11700 AAAAGGCAAA AAGGCAAAAC AAACTGCCCA ACCAAAACCG AATTTAAAAA AAGTTTCCTC 11760 CAAAAGGTGA TTCTCCTTTG CCCCAAAAGC AACACAGGCT TCCAAGGCTA TCTAGTGATT 11820 TTTGGTCGCT GAGTTGAATG ATGACCCTTC TGAGTGGCTT GTCTCTGAAT CCATGTTTTC 11880 AGCTACCAGG GTAGTTCAAG GACTTGGTAC AAATGACCAC TTTAATTATT TGTTTATAAT 11940 ATATGTCTCT CCCGAATCTT AAAAGAGGCC ATAATGGGGC CAAGACTTCT GTATCTGTAG 12000 AAGAAAAGGA ATCACAGTGG TTCCTAATAT CCATATACTG AGTTTGATGC AAGGGGAGCC 12060 ATCTGAGGGT TTTTGCTCCT GACTAGCACA GGCCAGCCCT CAGCAGCTGC CATCTAGGGG 12120

				41	••	••••	
	GGAAGATAGA	TCTGCCTGGC	ATGGGTGTAT	TTAAAACCCT	GAAACCCTTT	TGGGGTTCTA	12180
	GGTCAGCTAT	TGCCTTCAGA	AAGGATATGA	TGGTAAGGTA	ATGGGGTGCC	AAACAGATCC	12240 .
	TCAATATAAG	ACTAACATTG	GCTGATGTCA	GGAAACTCCA	CGCCCTGCTT	TCTGAAGCTC	12300
	TCTGAACCTG	TTTCTCTTCA	GCCAGGCTAA	GACTTCTATG	TGAAACAAAC	TAGAAGTTTG	12360
	CAGAGATCAG	ACAAGTTCTC	CCAGCAGGCA	GTTAAAACTA	TGAATTCGGA	GGGCCTTGGA	12420
	AGTCAAATGA	AAAAAACCTG	AGAAAAATTC	ATATAAAGTA	AAGGAGGCTT	TACTAAGTTC	12480
	TCAGCTCTGT	CATCTCTGAA	ACCTACTTGA	CACAGTTTTG	AGGCCCAAGC	TCCATGCAGT	12540
	TTCTTTGTAA	AGGTAGCCTT	TCTAATGGAA	GACACTTTTG	AATACCCTGG	GACTCAAGCT	12600
	GTGTGAGTCT	GTAATGTTTG	ATCCTAACCT	AGCATAGCCT	TTCAATCAGT	GTTGGCAGGC	12660
	TTTCCCAGGA	AAGGCCAGAC	AGTAAATGAC	ATGAGCTCCT	GGTCCATATG	GTCTGTCTCT	12720
	GACTCAGCCC	TGCCTGTTAA	TGTGCTCCAA	ATGAATGGGG	GTAGTTGAAG	GTCACTAAGA	12780
	CTTGGATTTG	ATATCATTTT	CACAGACCAC	AAAATATTAT	TCTTCATTTG	ATTATTTTTC	12840
	AAGTATTTAA	AAATGTAAAA	ATTCTTCTTT	GCTCCCCGGC	CATGCAAAGC	AAGTTAAACT	12900
	GTGTCCCACA	CATCACTGAC	CCTGCTTAAC	TGACCAACAA	GCTTTTCAGC	CCTATTACCC	12960
	GCCAAGCCTT	GAGCAGCTCA	TTACCACTTC	CCCAGGAAGC	CAGGCTAGGA	AATGGAGAAC	13020
	AGTTGGGCTA	AGTGACTTCT	CAGGATGGTT	CCATACAATT	AAGTAAATTA	TTCTTTTGAT	13080
	TAGTACCACG	CTTAGGGGGC	CAGTTGGAGG	CTGGAAGTAA	GAGTGACTGA	CCCCCCAACC	13140
	CCAGCACAGT	TCTTTTGCCC	TŢCCCAAGGT	CCAGTCCCTT	TAGCTTGAAG	CCAAAGAGTC	13200
	AGCACTCTCT	TTACTCCTCT	GCAGGACCCT	CAGGGTCAGA	GCAGCCCTCC	CTCTCCCCTC	13260
	CCCTAGCTCC	CCCTTCTCCT	TCCCTCCCCT	GGTCCTCTGA	AGGTAGAGAC	TACTCCAGGA	13320
	AGAGCAGGCT	ATGAGGAAGG	TGGGTAGCTT	CTCTCCTGGC	TACCTGTCTG	CAGTGCTAAT	13380
	TACAGCAGAG	TGTTCCTTCT	CTCTGCCATA	GATAGCTGCA	TTCTGGATGG	CTGCTGCTCA	13440
	GTGTTGCTCT	CCGATGACAT	TGGTGTAGCT	GTGGAGAATG	GGCAAGCCCT	TCTGGTTTCC	13500
	TTTAGCTTTA	GTGTCTGTGT	CAACTCAAAG	TACAACATAG	TCCAAGGCCC	AGGCTCTGAG	13560
	GTTTTTCATT	CAGAGAGTTC	TTCACTCAGC	ATAGCTTCAG	AGACCTGTTT	GGGGAGCCCA	13620
	GTGTGTGTGG	AGGGGGTGAG	AATGTAAATG	AGGAATGAGA	AGTTTCAGGT	ATGGGAAGGG	13680
	AGGCAGTGAA	CCACTAGACA	GTAAGAAGCA	CTGGGTGGAA	GTGCTTGCTG	AACTTGAAAC	13740
	TGAGGAATGA	CTCCTGCCCA	AAACCAGTGC	TCATCCTTAG	AACCCTGAAG	AAATCCATGT	13800
	GCCTGAAGCA	TACTGTCTTA	GTTAGGGTTT	TACTGCTGTG	AACAGACACC	ATGACCAAGG	13860

CAAGTCTTAT AAAAAACAAC ATTTAATTGG GGCTGGCTTA CAGGTTCAGA GGTTCAGTCC\*\* ATTATCATCA AGGTGGGAGC ATGGCAGTAT CCAGGCAGGC ATGGCCCAGG AGGCACTGAG 13980 AGTTCTATGT CTTCATCCAA AGGCTGCTAG TGGAAAACTG ACTTCCAGGC AACTAGGGTG 14040 AGGATCTTAT ACTCACACCC ACAGTGACAC ACCCATTCCA ACCAGGTCAT ACCTATTCCA 14100 ACAAGGCCAC ACCTTCAGAT GGTGCCACTC CCTGGTCCAA GGATATACAA ACCATCACAC 14160 ATACCAAGAG CTTTCTGTCC TCTCTGATCT TCAGAGGACA TCATTTGTAA CTCCTGTCTC 14220 TTTGTGCCTT TCACTTCCTG TAATATGTCA CAGGAGTCAT TTGTGTTGAC CGAAAATCCC 14280 14340 CACACACA TACACACAC CACAGTAGCT CTGCGACTCT TTAGGGTAGT GACAGTGGTT 14400 CAGTGGGCTT CTGCTACTTC CAGGCCTTCC ATTTAAATGT AGACAGCACA TGGCTTCACT 14460 TGGATATTTA GCAACTCACT TATTTCTCTA CTTTCCTGCT TATTTTCATT TGTAGATCCA 14520 GCTCTCTGTG ACACTCAGAC CTGGACTCTC AGGGGTAGCA GGAAGGGTGG GGAGCTGCAC 14580 CCTTCACCAC AGAGAATCAG AACACAGCCT ACAGTGGGGT CTGGAAACCT TTCCTTTGAG 14640 AGTGACAGAT CAGTTTAGTT ACTGTACATT AATTTCATAT GGAATTACAG AAAATAGTCA 14700 TACTTATGCA CACATCCTTC CTTGTTAGAT GAATTTCTCT GGGTGGCTTG TTAGTACCAT 14760 CTGCGCTCTC CCTATACTCA CTCTCCCTGT GACACAACAT AGAGCCATTT CTCCCACTTC 14820 CAAAAACTTC AGAAAATCCT GTTTACCTTG GAAGTTGTTA TGAATGCAGA CTGACACTTG 14880 ACCAGTGGCC ATTGCTAGGT GCCTCTTGAG TTCTCTCTCC AACAGCAGGA ACACTGCTCC 14940 TAACACTGCT CCTACAGCAG TGGGAAGCAG ATGTCCTACC CTAAGACTGC ATACCAAGTA 15000 GAGGAGACA TATGGACTTA GCAAAGGAGG CCGAGGGGAT CTCAAGCACG ATGGGGAGTG 15060 GATGGGAGTG AAGGGCAAGG ACAACCTGCT CAAGACAGCT GTGCCCACTG ATGAGCATGA 15120 GAAGAGCCAG AGGCAGCTTC TCCTCCTCTG AGCTGAGGCT GAGACTGGAC ACTTGTGACA 15180 CACGGAGGTG AAAGTGGCTC TGTCTACCCC GAGATGGTTT AGATGAAAGG AGGCAAAAAA 15240 GTAGCCAGAG ATAGAGCCAC ACCCTCTGCC AGCTGGAACA CTTGGGATGC TTCCCCACTC 15300 CTCCACCTCT GCTATTACCT TGACTGTTGG GTGTCTTTCC AGGCAGGATG TAGTGAGGCC 15360 TGAAGCTGGA ACTGCTGCAG TTGGTCAACA GGCCTGTTCA GAAGAACACT GAGTCTGCTT 15420 TCTAAGTAAC TCTAGAAAGC AAGTTTGGCT CCTAGCCCAC CTCTAGAAGC TTTTGCTTGC 15480 CTTCTGGTTC ACTCTGCATG TTGATGTCTA GCCTCATTTC TTCCAGGCCA AAAAAAAAAG 15540 CATTGCTTCA TGCCTGCTGC TATATTCTCT GGGTTCACCT CTCTCTGGAC CTGAAGAATC 15600

TGAATACTGA AATCCTCTGC TTGTTCCAAG TGGGGCTGGC TCGGCCAACC CTCTCTCTCA GGGTGCCATA GCCCTTCATG CCTATCTTTG TCACACTGTC CAGTTGTCTT GTTACCCCCT 15720 CTCTACCCCT GTCTCCTCCC CTAAGATTCA GTTCCTACAG AGCAAAGACC ACATGCTATT 15780 GATCTTTCTA TCCTCACTTC CTGAACAGTG CTGCATTTTA ACAAGCTGTT TGTTCAGGGT 15840 CTCTAAACAG TGCCATGCAT GCTGGTCTTT TTAAATAAGG TACTGCTAGC TACAGTGGGG 15900 AGAATGGAAA CCAAGGCTGT AGATCAGAAT GTTTGCATGA GAGAGTTACT ATACAGTGTG 15960 AACCAAGGCT GCCCAAGTAA ACTGGCTGTT ACTTAATTCT TTGCCAGGGC ATCCAGCATG 16020 TAGAAGAGAT GTGGTGAGGA CTTTCTCAGG TGGAGCTGTC CTGATAGGCA TGAGGAGTCA 16080 GAAGGCTTCA GTATGCTTGG GGTCATCGAC ACTTCAGAGG TTCCCCCTCA GATTGGGATG 16140 TCCCTGCTGG GGATGTCAGG AAGGACACTC CCAAAGTTCC ACCAGAGAAG AGAGATGCTG 16200 GTCTAAAAAG GCAAAAATTA CCTCCTCCCA GAGCTACTCC TCTTACCTCT GGAATGGGGC 16260 AGAAACAAGT TGGATAGGAA TGGCAACCTC TAGTCTTTGC AGGATCCTGA GAGGACTCCA 16320 CCCCTACCC CACCTCGTT TTGCTCAGAA TGGAAATGGC GGCTACCAGA TAAAGACTTT 16380 CTATTGGTCT TTGGGGCTTT TTAAGAAGAG AACTTAAATA CAACCCAGGT TACTCAAACA 16440 GAAGTTGCTG ACCTTCCCAG GGTACAGTGG AGGGGAGGAA GGGCTCTCAT GCTGACCAGA 16500 AGAGACAAGA ACTTCTGTGA CTTAAACAGG GCATGGCTAG AACCCTCATT TCCTCAGAGA 16560 16620 TGCCTTTTGG GTAATTGTAC TCAGTTAGGC AACCCTGGGA CTCTCTTTAT TCATAGGACA 16680 TACTGCATAT TCTTGCCCTG CCCCCATGTC ACACTCACGT CAATTGAATG TAAGCCAGAC 16740 AGCTACATAA GAAGCATGGA ATGCTTTGAC GTTGGTAAAA CCTGCATTGG AGAAAGAGAA 16800 CCCTTGCAGC TGATCCTTAG ATTTCAACCA TGACTGCTTC TTGGGACTGG CCCAGTTGAT 16860 TTCAGTTTGT ATTCTTCAGT GCGCTCGGGA CTCTGTTTCC TAGGCCAAAG CTCTTCTGTT 16920 CTGTTCATTC TACACTGAGC TCCTGCAAAT GTTCCCTTGT CCCTCAAGAA CCTGCGGGTA 16980 TCACAGACCA ATGGCAGAAA TGTCTGGGGG ACAACATACA GGTGTTTTAT TTTACCACAC 17040 AAGGATATAT TAAAAAAAAA AGTTAGGGTA GTGGTGGCCC ACGCCTTTAA TTCCAGCACT 17100 TGGGAGGCAG AGGCAGGTGG ATTTCTCAGT TTGAGGCCAG CCTGGTCTAC AGAGTGAGTT 17160 CCAGGACAGC CCAGGTTATA AAGAGAAACC TTGTCTCAGA AAAAAAAAA TTACTAAGCT 17220 AGGGCTATAT AGCTTAGCTG TTAAGTGCTT ACCCAACAAC ATGAGACCTT GGGTTCAATT 17280 TGCTGCACAA CATAAACTGT GTAGTGGCCA CACACCTGAA ATCCCAGCAC TCATGAAGTA 17340

GAATCAGGAG AATCAGAAGT TCAAAGCCAG TTTCAAATAC AGAGAATCTG AGTCCAGCTT TACACATGAA GCATTCTATC CCCAAGACAA AGGAAATACA CGATGTGACA ATATGAAGTA 17520 GGTTTCTAAT ACATTTTTAG TTATTTGGGG AGTGTGAAGA TATGCATCAC AGCACACAA 17580 TGACGATCAT AGGACAGCTT ACAGCAGTCA GCTTTCTTCT TATACCACAT GGGTCCGAAG 17640 ATGGAACTCC AGTTGTCAGA CTTGGCCGCA GGCGAGTTTA TCCACTGAGC CTCTCTCCGG 17700 CCATGAAGCA GTTACTTTAC GTTGACTCGC TTGAGCTTGT TGGGAGCATG CTTAATTATT 17760 GCTTTGCTCA CTTTGGTTGC CTCAGAGTAG CTTGCGAGAA TTACTAGACT CACACGTTAG 17820 ACCCAGATGT CTTCTGCCTT CTGATGAGGA GCAAGCGTGT GAGTAAGGAG GGGAAGCAGG 17880 TCACAGTCCA AGCCGCTCAA GTCTGAGCTG CAAATCCTTC ATTGTACAGA CGGCTCCGAA 17940 TCAGAACACT TCCTGTTGCT ACAGTCAGGA CGGTTATAGT TTTTATTGTT ATAAATGACA 18000 TTGTAATTAA TACCCTTACA CAGAAAGTGT AAAAGTCACT TAGAAATACA AACATCATAA 18060 ACTACTAGGT TGAAGAAAAT TGACTTTTTC TGTGTCAATT CTTAAGATTA ACTTTGATTA 18120 TTTTATTGTA AAATGAATAT ATGTTCATAC TGTAAACATA TTTAAATAAA CAAGGAAAAA 18180 GTAGCCATTG GCTATGCCTC ACCTAGTAAT AATACTTAAT ACTGTTCACT TCAGAGCTTT 18240 TGGCTTTCTG GGTGTTTTCC AGAAGGTTGG ACTAATTGAG GTTTACCCCA TCAGAGAACA 18300 GTGCTATGCT GTTACTCTTC TCAGCAAATT CAGTTTGTGG CTTTGCTTTA ATCTTTGTTA 18360 GTGTAAGTAA CTTGGAAGTG GTGTTCCATT GTTTGAGTTG CCTTTTTTCC TCCTGTGTCT 18420 18480 CTAGGACTGC CAACAGCATC AGCACAGGCC CCTGCTCTGA TCAAATACAA CCACCTTTTT 18540 CCCTATGAAG ATAGAATTAT ATACAATAAA GTCCACCATC TTTAGTGTAT AGGTCCACAA 18600 GCTCCACACA TAATCATATG TCTACCATGG TCAAAATACA GAATAGTTGC CTCACCCAAT 18660 AAGCTCCACA TGTGCCCTTC GGTAGGCAGA CTGTCTCACT TATCCTCAGT CCCTAGTAAG 18720 CCACACATGA GCACATGCAT ACAGGGTACA AAGGTCAATT TAAGGTACCA TTCTTCAGGT 18780 GCCCTCTACC TTGTTTGTTG AAACCGGATC TTTTACTGAG ACCAGAGTC ACCAATTGGC 18840 TCGCCTATCT AACAGTAAGC TCCAAGTATC GTCCTGTCTC CTCCTCCCCA GCACTGGGAT 18900 TACAAGCATG TGCCACCATG CCTGGCTTTT AATGTGGGTT CTGGAGACCA AACTTAGATC 18960 CTCATGCTTG CATGGAAACA TGTTCCAACT GAGCTATCTC CCTATTCTAA TTTTTGCCCA 19020 TTTCTTAGGT GGGTCTTTTG GTTTCCTAGT ACTAAGTTTT GAGGATTCTT TTGCTATTTT 19080

AAATAGAACC TCTACCAAGT TGTGTGATAC TACAAGCCAT CCAGCTCATT CTTTCATCCC TTGTCTTATT CTTTCTGGCT CTTCTTTATT CCCTTTCTTT TGAAAAGAAG TTTTTAATTT 19200 CTGCATGTAT ACCTGCATGC CAGAAGAAGG CATCAGAACT CATCATAGAT GGTTGTAAGC 19380 CACCACGTGA TTGCTGGGAA TTGAATGAGG GACCACTAGA AGAGCAGACA GTGCTCTTAA 19440 CTGCTGAGCC ATCTCTCTAG TCCTATTCAT TTTTTTTTAA ACAGTCTTGC TATGTAGCTC 19500 AGACTGGCCC CAAACTCAAG ATCCTCCTGA CTCAGCTTCC CAAGTGCTGA GATTACAGGC 19560 TTGTTCCTCT AACTCCTGGC ATGAGAAATC TTTAACTGAC CTAGAATCAC AGATTTTCTT 19620 CTAGAAGTCT TATAGCTTCA GAATTTATTT CTACTTTCTC TCTTCCTTTA TAAACACATT 19680 CCTAGGCCCA GACATTTCTT TTGGAAAAAA GTTCCAATAA CAGAACTGGA CACACCTGAG 19740 CAGATGTAGG GTAGAGTCAG ACCTGGGAGT CTTGCCAGGC ACAGTACCCT CCTGGAGCCA 19800 TCTGCAAAGA AGTTACCTCA GGAGTGGCTT GTAAGCAGAT CTTCTCTGGT TTTAAAGACT 19860 TGGCATAAAA CTGAAAAGTG TATCTTTTGA ATCAGGGAGC AGAACGATAA GAGAGAAATC 19920 TCTCAGCTCT CTAGACAAAT CCTCTTGACT ATCACAGAGC TGATGGTGAG CGGAGCCAAG 19980 CAAGACTTTG TCGATTACAT GCAAACGCCC AAGTCAGTGA CTCACTCAAT CATGCTTTAA 20040 TCTCATAACT CAGTGGCTTT AAAAATTACA GTCAACAAGG CAGCTCGTGG GTTACAACTG 20100 CCATTGGAAC TAGGTTTTCT CTGAACAGCT GGAGTGTAAT GTGGTGGGAA GAAAGCCTGC 20160 TGTGGGTGAG AGGCCAAAGA CTGTTTGCCT GGGAAGGATG TGCAACTAAC GTTTGATAAA 20220 AATCTGTGAA ATGACCACCC TCAGCCAATC TAAGTAGAGG CCTGCCATTT TCATCCATGG 20280 GAAAGTGCAT CACAGCAAAA GCATTCAGAA GGCACTGGTA AGACAGTGGC AGTCACCATT 20340 CATCAGACAA GACAGCCCTG ACTTCAGGAA GTGTCAGGAG TCAGAGTATG AGTATGGAAT 20400 ATTAACAGAG CAGGCAGAAG ATTCCAATTC TAGTCAAGGA GGGCCAGTGA GAGAGAACAG 20460 TTTGGGAATG GCTTCTCTGA ACAGATCCAG GCAGATCAGT GCAGTCATTT GCTATGTTCT 20520 AAAATGTGTA GGCCTCTGCC ATAGCTGTGT CACGGAGGAT ATATAAACAG GCTGTTCTTT GAGGACCTCA TTGGGCTGTC CCCAGGCACA AACATTTTCT TAATTTCAAT GTAGAAGCTG 20640 TTACCCACAG GAGAGATGGA GTAGGACTTT GGTTTCAGAG CCCTATCTAT AGCAGCTTTG 20700 TTGAGACCTA ACTGGAAAGG CTCAAGATAG GACATCACAC AAGGCATTTA GAAGCTTGTA 20760 GCAGTCATCA GACATCAGAC CAGACCTGAC AGGAAGAAAC AGGTGAGTCT CAAGAGGGTT 20820

CATCAGGATG CTCACGAGTT TCTGCCTGCA CAGCATGGGC ATATGGTATT ACCAGGAGAA GCCATCTATC TGCCCATAGG GGACAAGCAG ACATCAGTTG GGTGATAGGG ACATGAAAAC 20940 TTTCTGGCCC ATCTTTATAT CTGTTCCAGT GAAAGATGTG TGAGGTCCTC ACCCCTGAAG 21000 GCTCTATACT TCCCTCTCCT GCTAGACAGT CTAGCGAGAC TAGGAAGCAA CACAGAATCT 21060 AGATGAGGCC TCTGTGAGCT GCCCAGGTCC TTAGGAGTGG AGTGGGGCAG GACCCGTTAC 21120 AAGAGTACAC CCCCGCCCC CGCAATGAGC CCAGTTGTTC ACTATGGGGC CGGGAACATC 21180 ACCCAGCAGG CCCTATTGGT CCTGGCCTGC TCCCCTCCCT CCTTACCTCC TCACTCACTC 21240 TTCCCAGCTC GATCTTTCTC GCTTGTTAGA GAGAGAAAAA AAGTGAATTC ACTCCCAGTC 21300 CTTTTGAAAC CCAATGTGTC AGTGATCGAT GAGGCTGTAT TCTCTAACTT CAAAGGAGAA 21360 AAACTAAGTA GAGTGAATAC TGGCCAGGGG AGTTGAAAAG TCCCAGGGAG TAGGAGACAC 21420 AGGAGTGACC CTGCCATCAT GAGGAGCACC CCCCATCCCA CCCCTGCTGG TGCCATGCAG 21480 AAGCACAGAC AATGCCACTT TCAGTAAATC ATGACGGATC CTGAATGCCC AGTTTTGTCC 21540 TGTTTTCAAT GGGCTGTGGG CATATTGCTT AAGATATAGC AAGCCATTTG TGCTGGGTTC 21600 CCAGCTACTC AAAGGCTCGA CATTTGAGTG TTCTCTCAAT TGTATAATAG AGCCTTTGCA 21660 TATGTGATTT GGGGGGAGGG TTTTTTCCTC CAGATTTCCA TAGCTAATCA TAGTAGAGGT 21720 GACCTCAAGT GTAGTGCAGA CCATTGTCCC TCTTCACCCC TGCAGATCTT AGCAGTGCTG 21780 AGCTTTAGGG ATATTCAGGC AGCACCTAAT TCAATCACAC ATCTGACCCC TGCCTCTTTG 21840 GCCACTCCTC TGAAACTCAG TTAGCTCCCT GGGGTCTCCC ACCCCACAAG CCTGGATCCT 21900 CAAGAGCCTT TGTACTGAGT AGAAAGTGCT CAGACCTTCC TCCACCCTAT CCAGATTCCC 21960 ACTCCCCCG CCTGAATTTA AGCACAGAGA ATCCAGTGCT GCAGGGCCAC TTGTTCTCAC 22020 AAGGCTGCAC TTGTGGAGAT GCCTGTGTGA AGCACCCTGT AGACATCCCA TGCTAAAGTC 22080 TTGGGAACAC AGAGAAAGAA AACCCTGGGG TCATTTAAGG GCTGGTGTGG TCATTTACTT 22140 AATCATCTGT GACCAGCAAG GGCCTTGTTT TCAGTAAAGC TCGGAAGCTT CCTTGGCTCT 22200 TTATCAATCA TAACAAACAG CTAGAATTTA TTGAGAGCCT TCTCTTTGCC AAGTGCTTCT 22260 ACTTGCTAAC TTTAACTTCC TCCACCCTCA AGCCCTCTAC CCATTTTTAC AGATGAGGAA 22320 ACTGATGCTC AAGGTTGAGG AGTTGTCAAA GAGTACACAC TGGCCAGGAT TACGGAACCA 22380 TCTTCTGCCA CTACTGCCTT TCTCTTGTTG GATATGGACG CTGTGGTTTT ATACTCTACA 22440 CAGTTTAAAA ATGGTCGAAG TTCTCAATTT AGGGCAACTT TGAAAGGCTA AAGTGCTGTG 22500 TGAGTATAGT TTTTATAATG ACAAAATTCC AGAAGAGGAG ACTAAGTGAA TAGTTGCTGG 22560

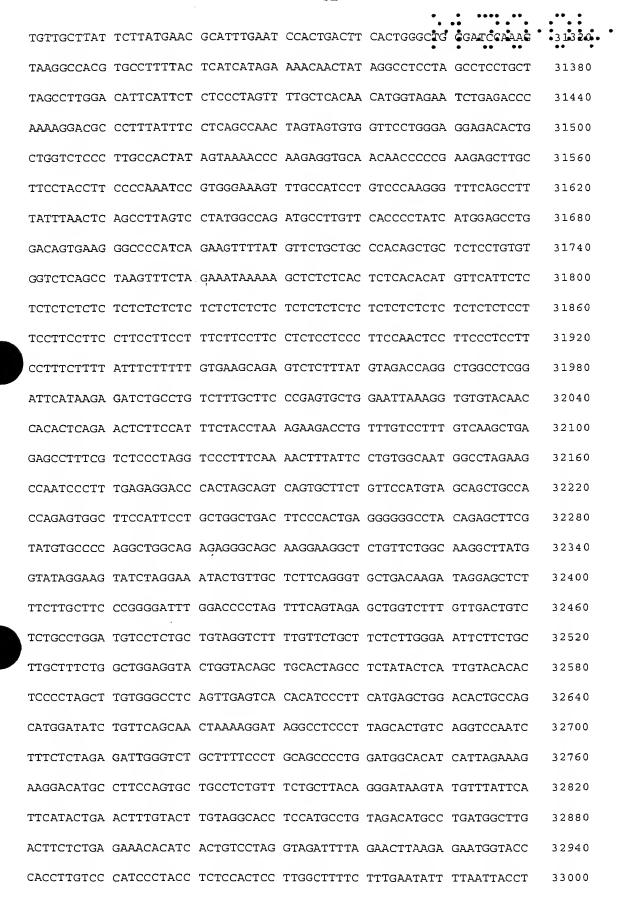
ATGTCAGAGC TAATGTTGCT AGGAGGGAGG CCCATGTCCT GGGACCCTCT GGTCTCTC ...22620 AGGGGCAGTG GCAACTGTGA GGATCCAACC ATGTGTGCAG AGTGGCCCCA ATATGGACAC 22680 ATTGTGACAA TTTCCTGAGC TATAACCATG TAAGATGTAA CCTTTGGTGG TAATTGAGTG 22740 ATAGGGACAT GAAAACTTTC TGGCTTATTA TTGTTGTTTG TTTGTTTCTA TTAATTCTCT 22800 TAAGTACCTC AGAAAAAAG TGCTACTTAA TTCCATTGTG TCAAGATGAC CCAGTCTCAG 22860 ATCAAGAGCC ACATTCTGCC CAAGCAGTTC ACACCATGCA ATTTCAGGAC CTAGGAGGGA 22920 ACAGTGTCTA GCAGAGAGAC CAGATTTTAA TGCCAGTCAG ATGTAAGCTG AGACTCTCTT 22980 TCCCTTTTTA TGGAAGTGTT AAACTAAGGG TTGGATGTTT ATACCCCAAT CTCAGGGCTG 23040 TAGTTAGGGA CCCAGAGCAA GTTTCTCAAA TTCTGTAACC TTTTCAGTTC CTAGCTGTCA 23100 GGTAGCTATG TGAACTGTAC CCATCTCTAG AAGCCAGTAA GAGAATCCAG TAGAACCTGA 23160 TGGCCTAAAA TTGATGTCCA GGTCTTACAG AGTAAAGAGA GAGAGCTGAC TTCAGCAAAT 23220 TGTCCTCTGA TATCTACACA TGTGTGTACC TGAAAACACA CATCCCACTA ATAAAATATA 23280 TTAATGTAAA CAAAAAATT AAAACTTTTT TAATAAAAGA AGAGGATCTA GCGAGAACAC 23340 ATCCTGCCAA AAAACAAAAA AAATTTTTT TTAAGTTACA GGTAGTGGTG AACTGCCTAA 23400 AATGAGTGCT GAGAACTAAA CTTGGGTCCT CTGGACAAAC AGCAAATTCT CTTAACCCCT 23460 GAGCCATCTC TCCAGTCCTA GCCTTACCAC ACTCGTCACA GAAAGATATG TTGAGCTCAC 23520 TCTAGACGAC TTATTGCTAG CATGAGTATC TGTCTAGTCC CATGTCTAAT CTTCATGATG 23580 TAATCAGACC TACCCAGCAG ATAGCAAGGC AGCAGTAAAT GCTCTTTTTT ATTTTTCTG 23640 GACTTGGTCA TTTATTTCTT CACTGTTATT ACTTTACTGA AGATTTGGGC TGGCACTGGT 23700 GATAAACTGA TAGGTATACC CAGGTGGTCT CTGCCTGTAT TTGTTTCTCC TCTATTGCTA 23760 TGACAAAACG CCATGACCAA GACAACTTAA AAAAAAAGAA AGCATTTAAT TGGGCTTATG 23820 GTTTCAGGGG GCTCCAGTCC CTGACGATGG AGCAAAGGCA TAGCATCAGC AACAAGTAAG 23880 AATTCACATC TTGATCCATA AGCACAAGGC AGAGAGCACA CTGGGAATAG CACCAGTCTT 23940 TTGAAACTTC AAAACCTGCC TCCAGTGACA TACCCCTTCC AACAGGCCAC ACCCCAATCC 24000 TTCCCAAGCC ATTTCACCAA CCATTCAAAA TATATTCACA ATATATGAGC CTCATGGTGT 24060 TCTCATTACC TGAGACCACT AAAGGGCTTC GTATTTCCTA TCACATGGAA TCCTCCCATC ATGTCTTTTA TAACTTAGAG TAGGCCTATT CCATGTAGAC TCCTCTACCA GATCCATCTC 24180 GGAGCTCCAG CAATGCAGTC ATGTGACTGA GCGTCTCTGC CAGCCTTTGC TCTGAACTGC 24240 ACATTCTGCC TCCACAGTGA CCAGAGCTGC AGACAATGTA TACTTAGGTC CATGCCCTAA 24300

ACAATAGATC CTAGACACAG AAGTCCTCAG CCCATTTCTT CAGAGAAGAG CAGTAGCTCC TATGTTAATC TTAGTAGCAG TGGTGGTTGT TGTTTTTCT TGGTTCCTGT CAGTCAGTAT 24420 TTTGACCAGC TGACTAACAT TTCTTATTTC AGCCTTTTGC ATCCTCTGAG AGTAAGATCC 24480 TCTTGGCTTC AGTTCTGGTC TCTTTACTGA TTTTGAGTAC AACTGAGCCA TGTTAGCTGG 24540 AAGGCAGACA TTGAATGGAA AAGTAGAGCT AGCATGCCTG TCTCTCTCAC TCATTGTACC CACCTCTGAC AGGGTATGTA AGGGTACCCG TCCCTCAACC CAGCCTCAGT CAGCCCATGA 24660 CTCTGGATGG GCCAGTGTGG TTAGCCATTC ATGGGGGTTG CATGTCTTAA ATAAAAGGGC 24720 ATGGAAGGAA GCCTCTTTGC CTATGATCCT CAACAAGGTT CACATCTGAA TGCCATTTGC 24780 TGTTCTCTGT CTGCTTGAAC CTAGAGAAGG AGAGGTTGTA GCATGGGGCT CTTACATGGG 24840 AGATAGCAAG TGGGAAATGC AGACTTTAGA GCCAGGCAGG TTTGCATCTA TATGCCAGTT 24900 GACCAAGTGC TGATTTGCCT TATTTTAGCC AAATTACTAT ACCTACCCTA GCATCCATCC 24960 TGAACTCCTT TAAATAGTGG CAATGGTAAC TGGGCGTGTG ACCCTCTTGG CAACATTCCA 25020 GCTGCACAAG GAGCCTGTGA CTCCTGCTTC TCCTTTTAGG GCTTTATCTG ATCTTGTCCT 25080 25140 GCTTACCCAA AGTTGGGTAA GTCCAAAGTT GGGACTTCTG TATTAGAACT AGGATGGTTG 25200 GGACAAGATA ATAGCTGAGC AGATACACAG TGGATATAGT GAACAGAACT GTATACTTGC 25260 ATTTGGACTG CCTAAGCCAG TCTAGCAGGT TGTTGTGGCT GCTTCCCTGC CCAATCACCA 25320 ATAGACAAGT CTACTGGAGC CAAGGTCTGA CTGGGCTTCT ACCTGGCAAG ACACATCTGC 25380 CAACCCAGCA TGGCCGTCTT AGGTTGTTTG TTTGGGGATT TGAGGAAGGG GTGAGAGTTT 25440 ATTTGGCTAT TTGCTTATTT GGTTAATTTA TTAGTATTCT TGTTTGGTTG ATTGTTGTTG 25500 TTGTTGTTTT TGAAACAAGG TTTTACTGTG TAGCCCAGGC TGGCCTCAAA CTCTCCTGCT 25560 TCAGTCTCCA GAGTGCCAGA GTTAGATGCA TGTAATCCCA TCACTAGTGG AAGCCTTACT 25620 TTTGAAGAGT GTAGCTCAGT TAGAGGTATG TAATGCCATA GGCTGAAGCA GCCCTAGAGA 25680 25740 CCAGTCACCA AGGGAGAAGG TTGGGGCTAC CATGTGACAG AGGAGCTGTG TCAGCCTGGC CACCTGTGCA GTGGTGTAAG TACTACAAGA CTCCACTGAA ATCTGAGGCC CAGGTCTGCT 25800 GTTATGTTTC CCAGGGAGGC ATGCAGAGAA AAAGTGGTTT CCCTAATACT GCTCAAGTTT 25860 AAAACAAACA AACAAACAAA CAAAAAACAT GGTGGTACTT GCCTTTCATA CCAGTACTCA 25920 GACAGCAGAG GTAGGTGAAT CTCTGTAAGT TCAAAGCTAG CACTATGTTC AAGGCCTGCC 25980 26040 AGGGCTGCAT AGTGAGACCC TGTCTAAAAA AGAAAAATGA AACTGAACCC TGAAGTTGTA

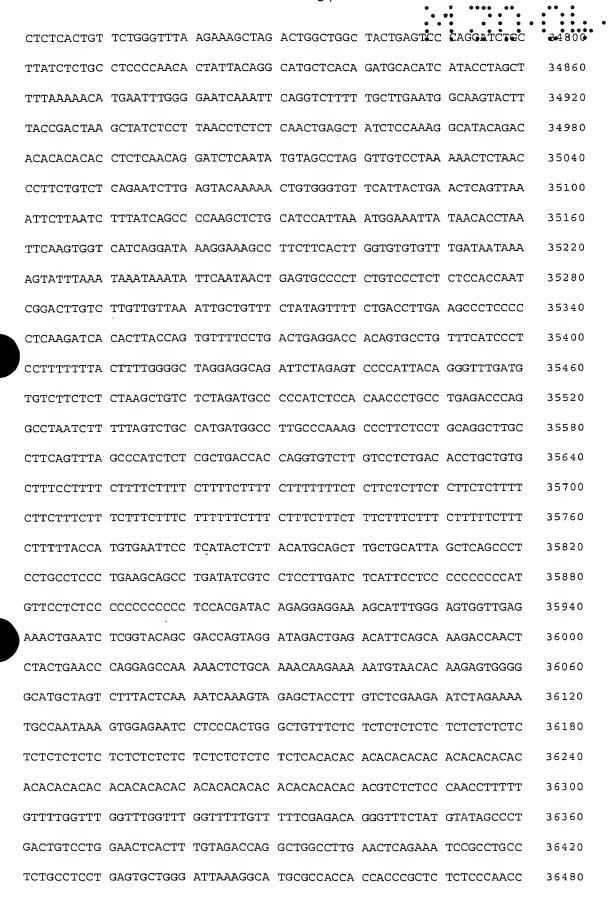
GAAACTGCTC AGATTTCAGT GAGTTCTTTT GGACTAACTG AATGAGCTTG TTCCAGCGCC . 26100 TTATTTTTC TCATGTGGAG CTGGCACATG AGCAAGACTA TCCCCAGGCT TTGCCACTAC 26160 AGGATCACCA TTGTGGATAG GTCATACTGT TGGTCTGTGA TTTTCCTCAC TTAATTTTCA 26220 CAACAATCTC AGAAGTGCTG TCATTATCTC CTATAATTCT TCAGAGTCAG AAAATGAGGT 26280 ACAAAGAGGT AAAAGAAGGA AGATCACCTA ACTATTAGGA AGTAAAACTG GGATCCAAAG 26340 ATGGGTGACC TTTTCTTCTA GTGTAATTTG CCTTCTGACG TTGTAAGGCC AGGGCACAGC 26400 AAAGGAGACA GAAGCAGAAG TGTGAGCCCT TAGAATGCTA AAAAGAAAAA GAAAGTTAGA 26460 GTGGGGAAAG ATCTAGACTA GAACAGTTAG ACTTGGTCTG TCTTCTGAAT TCTAGCTTTG 26520 GAGCCCCGC AAAGACTGCA TGTTATATAC AGCATAGAGT TAAAAGGAGC ACAGGTTTCT 26580 GCTTAAGAAA GAATGTGAGC TTACTTCATT AACATTCAAT AGTATATATA GCTTCTTTTT 26640 ATATTTCACA CTTATTTATC TTGTGTGCAT GTATATGTGA GTATATACAC ATGCCAACTG 26700 CACACATGTG GAGATCAAAG AGCAGTTTAT GGAAATCAGT TCTCTCCT TACCATGTAA 26760 GACCCTGGGA TCAAAGTCAG ATCATCAGGC ATCAGCAGGA GCCTTCTCGC TGGTCTCCAT 26820 ATGCAGTTTC CTAAAGAACA AGGTTATCCA AGGGCTCTCT CACCACAGGT GATCACAGTT 26880 ACATCACAGT TAGCAAGGCC AGAAGAATGC AAAGAATGTC TTTATTTCCT TCCTGGAGCC 26940 TGGCTCCTGC CCTCCTAAAC TTCTTAAATT TTGTTTAATA TTTACATCTC TTCTAAGATG 27000 TAAGTACTTG TGATGTCTTT AAATTTCACA ACACCCATGT GTTCCCTGGT TTACACTACA 27060 AGTAGGGCAG CATCTCTTAA ATAATGTTGT TCTAGAAGGA AGAGAGCTCA GATACAAGTA 27120 GCAACCTGGA TAGGAATAGC AATTCCAGCT ATTGGATACT CACTGGATAT AGTTCTAAAC 27180 AGTCTAATCA GCAGTTGTGT GATCAGTGGG CACTTAGGGC TGAATGGTAG AAGAGTAGCT 27240 CTCATGCCAG GAAATGCACC AAACTCACCA GAGCAAGCAC AGACAATGGA GGAGAGACAG 27300 GTGGCTTGCC CCAAGACCCC CCAGGAGCCT AAGATGGCAA TATTGTCGTT TTGAATACAT 27360 TGTGCAGGCA CTTGGCCTCT GGGAGGGAGG AAAACAATTA GCTTAGCATC AAATCATGAA 27420 CTCTGACAAC TGCTCTATCT TATATAAGAT CTCCTTACAT AAGGATGCAG AGAGAGCATC 27480 CTCATTAAAA CACCTCAAGG GGTTCATACT GATTTTCTAG AAGCAGAGCT TCTCTCCCAA 27540 CAAATACATC AGGACTGGCT ATAGACACTT TTTTCTTCAA TAGGCTAAAA AGATCCCACA 27600 TTCCTCCAGG AGACAAACCT CAGAACAGCC ACAGAGGAAC TGGGCTCCAT GGTATAGGTG 27660 GGGCATCTAA GGTCCCAGAG CCCACCTCCA TCCAGACTCA GGGAGAGAAC AGGCAAGCCA 27720 AATCTGCTGG CTCTCAATTT GGTTTACATA ACTCCTGACT CCTCAAGTCC CTGGAAACTG 27780

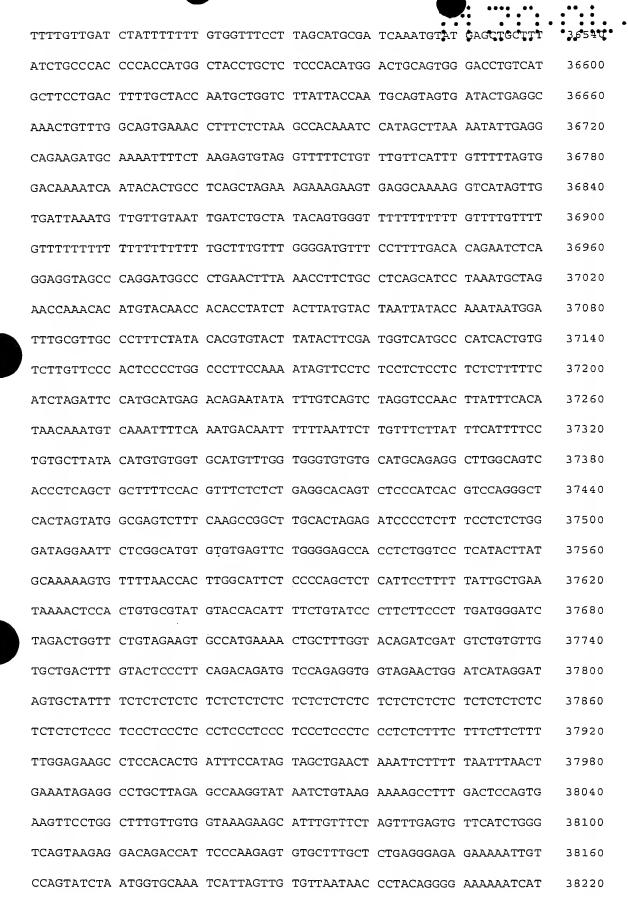
AGGCCAATTC CCTGGAAGAT CATTCTGTTC TCTCCTGTTT TTTCAAGAAG AGAGGCCAGGC TGATCACTGG CTCCGAAGAC TGTGTGAGAG TGTCCCACTT CCTTCTTCCA CGAACTGAGT 27900 GTCTGCCGTC ATGGCTGTTG TTTAGGAAGG TTCTGTTTGA ACTCTCATAA CTCCATATAT 27960 GTTGACCTTG TATTATAAAG AACTTTACTT ATCTTATGTG TACCCTCCTC TGTTTCCAAA 28020 AGAAAATGGA GGACTTGCAG CAAAGGAAAT AAGTAAGGTG AATACATTAG GAGAAGTGAG AGACTGGGAA GGGAGGCAGA CAGAAGGTGA GCTCCCAGTA TCTGTGTGCA GAGTAGGCAC 28140 CAGACTCTCT ACTGCAGTAT CGCAACAGCA GAAGCAATCC TACCTCAGAG AGTTGAGGGG 28200 GAAGGTAAGA AGGCACATTT TTTTTTAAAA TAACAAACTT GACTGAAAGT TGAAAGATGT 28260 GTTCCTAGTA CTAAGAACAG TTTCTCATGT GAGGTTGCCT TTAGGGGCAC TGCATACACT 28320 TGTAGCAATG AAAAAAGATG TTTATAGGCT CTGTCTTAAG GTAAACTTGG TGAGAATGGA 28380 GGGTAACTAA AACAACTTAA GGAAGGCCAT GAGTCTGGGG AGCACTAGCT CTTTTGGAGC 28440 CTCAGTGTGT CCTGGGTAAA GTTGGAGCAT CCTTGTGGTG GCAGCTCGAT TGGTGCACTA 28500 AGTGCAAATG TGCACCAAGT TCTGGACTCA CTCTTCTCGG ACACATAGAC TGAGTGTGGC 28560 TCATATCTGT AATCACAGCA CTCAAGAGGT GGAAGTAGAA GGATCAGAAG CACAAGATGG 28620 AACAACCTCA GCTCTATAGA CAGTTTAAGG CTATCCTGGG CTACCTGAGA CCCTGTCTAT 28680 AAGCAAATGA CTAAACAAAC AGACAACACA CTTAATTTTT TTATAGCAAC CACTTTGAAG 28740 TGGGAGGGT CTGATAGGGT CTCTATTGTT CACAGCAAGT GCACAAGGTC AAGAGTAGCT 28800 AGGCAGATGA AGAAGAGGCC AAGACACCTG AACAGTATCT TTCCCATGGG TTCGGAGGAG 28860 CCACGTGCCA CCTTCACAGT CAGCATTGTC TGTGCGAGTA GCTCTGGCAG CATCAGTGCC 28920 CAAACAACGG CTGATACGAG TCCCCAGATG CAAGAGGAAA TAGTTGTCTG TAATTGCCTG 28980 TTTTAAGTAG AGTGGTCAGG AGGCTACAGC CTCCTCATCG GGCTACATGT GGCATATGCA 29040 GGCTTGCTCA TCAGACCTTG TATTTACTGT TTTCACCTTA ATGGAGAATG GGAGAGGCAA 29100 ACAAAGCCCA GGGACTTTGT GGAAGCTGAC TAGAAGCCTC TGGGACTCCA GGGACTGCCA 29160 ATCTGCTAAA GAAGAAGCTA AGAAAGAAAA TGAGCTCCTC TGCATGGGTC TCCCCATGAT 29220 GGAAACAGAA GGCCACATGG CACAGTGTAA ATAGAGCCCT GCTGCACTGC TCTTACTGTG 29280 GTGAATGAAG AAGAGGCAAC TAGCCAGGAG GGCAGGACCA CTACTACTGT TTTGCTGGCT 29340 GGTTCCTCCC AAGTGAGCAG CCTTCCCTGG GGACAGACCT TAGCTCTAAG ACAGACGTGG 29400 CTTCTTCGGA GCAAGTCAAA CCTCAACATC GAAGAATCCT TGTCTTGTCA GTTTTAGCTT 29460 TAACAAGAAT AGAACAAGCT TCTGGAACAG GACACAGTGG AGTCAGGAGA AGCGGCCTTA 29520

				: : :		• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •
AGTGAAGACA	CAGCTGTGGG	GTTTCCAGAC	TCGCACTGCA	GGGAGGCGTC	ATCCAGIGGG *	29580
AGCGGCCAGC	CTCGCTGTAG	ACTTCCAACA	CTAACGAATC	GGGAACTCCA	TGCTGAACAG	29640
GATTTAGTTA	GAGGGTCCCT	GTGCCAGCAG	ATGGATGTAT	TTTTCTTGAA	AGACCAAGGT	29700
GCCAGAACTC	TTCATGATTA	CGTTACTGGA	GCAAGGTCCT	TTTTTGTGGT	TTGTGAAGTT	29760
GAGCGTCAGG	ACTGCAGGAT	TCTCTTGCTC	TTTCTTACTC	TTATTTTTC	CAGGTCAGAA	29820
CCAGAGCTTG	GAGCAGGGAG	GAAAATCCTG	CTGAATGAGC	AAGTTCTTTC	TTAAAAAGCT	29880
CTTCAAGTCC	AAAAAGACTT	CAGTGGACTT	AGGAGAAAGA	AATTTAATAC	ATTGCCATAG	29940
AATCGTTGTT	AACCAAGTTA	AAGCAAAGCC	CACAGCATCT	TTGTCTTATA	AAAGAAAGCA	30000
AAGAGGAGAT	GGAAAAAAAG	AAATAATGCT	TAGGAAATCC	AAACCAAACA	ATGAAGACTA	30060
ACGAAGGAAA	ACTAAAGATC	ACTTCAAAGA	ATGTGAAGAT	TCCCTCCTAA	TAAGATTTTT	30120
CAATTTTCAA	ACCTAAGCTT	CAGGTGGGAG	GACCTTTTCA	GTTTTTTTT	TTTTCAAGTA	30180
TGCTGTTAAG	TGGCATTCCC	CAAAATGTTG	GCCCTGTGTA	GGATTGGCTG	CCTTCCACAT	30240
AAGGAGCAGT	CAGATACCCT	GCAAGACCCA	GGAACTGAGG	GAGCTTTAAC	CATGGGAAGC	30300
TGAGAGGCTT	GCCAGACTGC	TCCTTGACCT	GAGCTTGAAC	CTGAGTCCTA	ACTGCTAGCA	30360
AACTGAAACA	AGCCCAGCCT	CCAGGAGAAG	AAAGTGGGCG	GAACTAGAGC	AGTCCTAGCC	30420
AGAAAACTAT	GCTCCTTTCA	CCACTGGCTC	TGTCTTTACA	TCCCTGGGAG	GGAAGCCTGG	30480
GTTGGGCTTC	AAGATCGCCT	GCTCAGACCA	TCCCTCTCAC	TTGCTAGCCC	CTTCCAGGCC	30540
CACGCAGAGG	CACTAGTGCC	TATGAGAGGT	CAGTTTGCAT	CTGTTGTGGA	CAAGACAGGG	30600
AATTCCTTGA	CATTTTTAAT	ATTTATTTAT	CTTTGTTAGT	GTGTATGTAT	ACACACACAC	30660
ACACACACAC	ACACACATAT	ATGCACAAAT	GTACCAACAA	AAAGTTATGG	AGCTTGTGGG	30720
GGGAGTCAGT	TTTTTTCCTT	TCACCATGAG	GATTCCCAGA	ATTGAACTCA	GGTCATCAGA	30780
CTAGAAGCAA	GCATCCTCAC	CAACTCAGCC	TTCTCACTAT	ACCTTGCATA	GAGTTTCTCA	30840
ACTTTTGCCT	AAGCTCAGAC	TGGTAGTTTT	TTGTTTTTGT	TTTTAAAGAT	TTATTTATTT	30900
ATTATATGTA	AGCACACCAG	ACACACCAGA	AGAGGGCATC	TTATGTCATT	ACAGATGGTT	30960
GTGAGCCACC	ATGTGGTTGC	TGGGATTTGA	ACTCAGGTCC	TTTGGAAGTG	CTCTTAACCA	31020
CTGAGCCATC	TCTCCAGCCC	CAGACTGGTA	GTTTTTAAAA	GCACCAGAAG	TTCTGAGCTT	31080
CCATCTTCCT	TACTCAGTGA	GTTTAAGAAG	CACCTGCCTA	GGCATGATAT	TCTCCAGGGC	31140
AGGCCATTTG	GGCAGGCCAT	TCTGTACATC	TGAGCCTGTG	AAAGACTGGC	TTGTTCATTG	31200
ACCCCAAGAG	ACACCTGGCT	GCACACTGAC	CACCCTTTCC	TGTTTCATTC	TGTCACCTTC	31260



GTCCATCCTA AGGTCACACA CAGTCTAATG TCTGGACACA GTTCCTCCCA CCTCTCTAGA GTCCATAAAT ACCTAGGAAG CCAGTACAGC TTTACAAAGA AGACTGCTTC TTCTGACTGG 33120 CCCTTATGGG CCTAATACAT ACCAAATCTC TCAAACACAG TGTAGTGTGA GAATCTAATA 33180 AGATCATATG AAGAATGTTT AGAGCAGATG TACTTCATAA ATATTAGTTT CCTACAGAAC 33240 GTCTGTCACT CAGACCCTCT GCTTTCTCTC AGTTGGGCTG CATTTCTCTC TCATGTCTGT 33300 CAGTACTTAG TTCCCTGGCC CGTCTGTATC CATCTGTTGT CATATCGTAT TGCCCTCCCT 33360 TGCCCATTAT TCATCCCTCA AACCTTTCTG GAAAGATCCA GCTTTGGACC AGCTTGGCTT 33420 TCTTCTTCAT ACTACTGTCA AGGCTGCAGA GGGTTGTTCA CTAATCCTAG CTACTGAGTG 33480 CTCTTTGGTG GTCCTCCTGC GTGGCCCCAT CTAGGTCTTC GTCTTGTCCT CCAAAGATTT 33540 GACTGCAACC TTCATCCTTT CCTCAAATTT CTAATCTCTC AAACTCTCCA TTCTTTGCAG 33600 ATAATTTGAC TTTCTAGTTC TCAGGAGGAC AGAAGCCATG CTAGAAAGTT CTAAACCCTC 33660 CTTACCTGGC CTACAGACCT GGCTCTGTCC CTGCTCACCC CTCCCATCTC TAGAGAAGGT 33720 CTTCCATTGT GTGTTGGATT CCAGTCCCTG GCCATCTCAG AAGCAACACT GTTTACTCCA 33780 TCTCTTGGGC TCCCTCTCT ACTATAGTCA ATTCTGCTTT AAAATGTCAC TACTTATATG 33840 TACACCTTTC ACTCCCTTAC TCACTGTGCT GTCCCACTGT AGTCTCTGCT GTCTCCTCCC 33900 TACAGCCATC TAAAGCCACT TTGACCTCTG TTTCCTTGCT TCTCACTTTC CAATCTGTCT 33960 CCTACCCACC TCAGCTCCCA CTACTACTTC CCTCCAGCCC TTTCTGCCAG ATCCAGTGGG 34020 GTCCCTGTTT GGGACACAC CTCCTCTCT ATGTGGCATT TTAGGAGGGT ATAACAAACT 34080 GACTTGGCTC TTCCTTCCTT AAGAATTCCC CCTTAGCTTC TTCAAGACAT AAATCAAGAC 34140 CCACAGCCAC CCTTCTTGGT CTCTGCTCCC AGATCTCTCA TGGAGGTGTT CTTTGGACTC 34200 CACTAGGATC TTCTTCCTCC CATGCACTCT CTCAAGACGA TCTCACCCAC TGCAGCTAGC 34260 TCTCATCTTG CCAGTTGAAG CCTGCACATT CACTTGGACC ACACATACAG CAGCCTTCTG 34320 GCCATCCCCA CCAAAAACAA AGAAACCAAC AGCTCCAAAT AGGACCCAAA CTCACCGCCC 34380 AAGCTTACCA TCCCGCATCA CCTGCAGGAG TGGCCTCACC ATCTGTCCCA CCATCTGAAG 34440 CAGAGAAACT GTGACACCTC CATTCCCCTG CATATCCAGA CCAGCAAAGT TCCATAATGT 34500 TCTTAGCAAT GGACAAAGAG AGTGAGTTTG AGTTAAAACT CTAGTTCTAT TGTGCTGTGG 34560 34620 CATGTGTGTT TGTGTATATG TGGGTATATG TGTACGTATA GAGATGTTCT TGTATGTGGA 34680 AGCCAAACAA CCTCAGGGGT AGTTCCTCAG GTGTTGTCCA CTGCTTCTCG TTGTTATTGT 34740





AATAACGTAT CCCCCTTTCA TGTACTTAAT GTAGCTAAAT TTTCCCTAAT GAGTTAAAAG TCCATGGAAT TTTTGGAGAT AGTAATTGGC TCCACATTGG AAATGCTCAA GCTCCCTGAG 38340 CCCTGGGCTC CAGTAAGACA GGTAGTAAAC CTGCCTGAGC CCTATGAAGC CCTGTGTTCA 38400 CCTGAGGTCT CCTTGCCAGA GTCCCAAAAG AAACCAGGAC TCAGCAGGTT GTCTTTCAT 38460 CTTCACTTAC AGGGTCGCCA AGTCAGTGTG CTCCTAACCT AATTCTGAAC TCCCTTCTTT 38520 CCCCCACAGT GTAATATTTA CCTAACTGGT TGTTCAAATC AAACCTTGAA CCTTGGTTCT 38580 CCTTTGTCAC CATATCCATC AGCTGTTGAT TCTACTTCTA AAACTCACTG CCACTTAGAT 38640 CTCCCGAGTG TCCATTTCTC TTCATCCTGC CTACCTGCCC TCTGGTCTCC ACTCCCATTC 38700 CCTTAGGAAC AGCCCTGTGT AGGCTCCCAT TTCTCTCCTC TTCCTTCAGA CAGCACAGTA 38760 GCCAGCTAAA AGGGTCTTCC CAAACTGAAC TGTGGTGACA TCATCCACCC CTTTCTTAGA 38820 GCAGATCACG ATCCTTCCTT TGTAGTTAAA GCAAAGGTCA GAGTCCAATA TAGCCAAGAG 38880 TGCCATGCAT ATTTTGCCTG GCCTTCCTTC CACAGTGAAC CACCCACTGT GATCCTTGTA 38940 GCTATTGGAC CCAGCTTCTG GCCATCCTTC AGTTCCTGCA GCTCCTGCTC AGGACCTGTG 39000 TATATGCTGT GACTTCTGCC CAAGACAACT GTCTGTTCCC TCACCTGTGG GCTCATCACC 39060 CCTCCTTCCC ACAGCCCTGT TCTGCCTGGG TCAGCTCATT TGCTTCTCTA GAAACATGGT 39120 AAGTTACATT TTGCCTCCCA TAAAGATTCC AAGAACCCTC TTCAGTTCAA ACTTCTACAT 39180 ATACCTGGCT GTTCCCTACA ATAGAGGTTT GCTCTTGTGA CAGACAGCAG GCTCCACAAA 39240 GGTGACCCCA CTGCTGTAGT GCTCCTGTGT CCTCTGCTAG CTCAGAGGCA GGTATAAATG 39300 TGCTTTCCGA GTACGAATTA CATGGCCAGT GCATAAGATG CCCCTGGTGG CAGTACCTGT 39360 GGATGGCAGA GCTCCAGTGA CAGGACTCTG CCACAGTGAG AGGTTGGCGT TTCCACAGCA 39420 CATCCACTGC AGGGAGCTGA CTTGTTTGAT TCTCCCTCCG TTGAGCCCAA ACTCACTGGT 39480 TTTTCTTTC TCTTTGTTTA GCTGAAGCTT GCTTTTACTC TGGACCATGA GACTGGATTG 39540 CCTCAAGGAT GTCACATCTA TGAGTACCGA GACAGCAACA AGTAAGCCAC TCACTCAGGG 39600 GAAAGCATCG CCTACTTGCT GAGCAGCTGG GGCAGGCTTT CTGACTCGGG CTTCCCTTAC 39660 AGGGGTGCTC AACATTTTG CTACATGTGA GAAAATGTCT GGCACACAC TACAAAATAT 39720 CCACCCCAAA AGTCTCTTTT GACCTTAAAT ATAATAGAAA GGAACTTGTA TAGAGGGCTA 39780 GAGCAATGGC TCAAAGCACG TACTGTGAAA GTGTAAGGAC CTGAGTTTTA ACCCCCAGAA 39840 CCCACATAAA GCCAGGTTCA ATAGCACAAG TCTGTAACCC CAGTATTCCT ACGGTGAAAT 39900 GTGAGAAAGA GAGAAGAGAG TCCTTGAAGG TCAGATAGCC TGGTATACAG AAAGCCCCTG 39960

TGCCAAACAC TGTGGAAGGT GAGAACCACA TTGAAGTTAT CCTCTGATTC CATATTTCTT CATGGCACAC ACTCATGAAC ATTTGCACAT AAATGTGTGT GTGTCACACC ATACATATAC 40080 AATCATACAC GCATGCATGG AAATAAAGCA GGTGTAAAAG AGTTGGTTAA GAGTAAGAAG 40140 TGTGTTAGGA AACCAGCCT CCTTTTCAGG CCCCACCCTC CTCCCCACCC CTCCCCAGTA 40200 CTCGCCCCTT GCCTGCTTAT CTGAGTCAGC TGTGACTTTG GCCTTGGTTG TGGTTCTGTA 40260 GCCACCGACT CCCCACTTAC TACTTCTGTA GTGATCCTGT GGCTGTGTAG TTGGGAGGTG 40320 GACACAGATG CAAAGTAGTG TAGCCCTGTT AGAAAATGGC CCCAGCATAA TTTTAAAGTA 40380 40440 GGACAGTGGT GGTGAGTGAG GCAGAAGAAA TATGCCTTGA TAATGCTGGT GCTGGTGGTG 40500 GTAGTAGTGG TGATGGTGGT GGTGGGGTGA TGGTGGTGGT GATGATGGTG ATGGTGCAG 40560 CAGCTCACAT TTGGGCACCT GCTCTGCATT AGACTCATGG GAACCAGTGT GTGCCATTCC 40620 TACTTAACCC TCATCACAGC CTGAAGAGTG CTTTCATTAC TATGCACTGC AGAAGCTAAG 40680 GCCTAGGGAA CTCTGCCAGC TCACTCTAAG TAATTTACAT ACACAGTCAA CTTTAACATG 40740 TCTACAGTGG AGGAAGACTA GGTGGAAGAC AGTTGTTACC ACTCTGGGAA ACCATCCTCA 40800 ATAACCAGTA GACCCAGCCT AGACTTGAGA ACAGTGTGTT CTGGTATCAT CATATAACTA 40860 TCTAAACTAT GTAATCTCAC CCAGCTGAAG GAATAGGCAC CTGCCAGCAT AGCCAGCCAT 40920 GACCTCCCAG AAGAACTCAC TGCTCAGATG TGAGTAGAAG ATAGGTCAGT GTTACCCTTG 40980 TGACCACATC CACATGCAGG TTGCCTTCTG GGTATCATTG CAATGTCTGT ATCTTTAGGC 41040 AGATGATGTA CTTATTATTG GACAACACTA ATTCCCACTT CATGAACCAT GGAGAAGGCC 41100 ATCCAGTCAT CCTCAATGCC TCTATCTCCC ATCTTGTATG GGGCTACATC TAGAAGGCAT 41160 CCCAGTGCTT CTAAAGCCAT TGTGTCAAAA ATACCATCTT GGTTTCTTAT TAAGCTCAGG 41220 TCATCAGCAA AGTCAATCTG GGATTCTCTG AAGCCAAAGG CAAGATGGGA GAACTGAACA 41280 GATTCCTGAG TGGCTGGGCA AGCTTTCTTA GAGACTAAGC ACATAACCCA TAAACAGTAC 41340 AGCATACCGT TCTGCTTCCC TTCCCTTGCT CCACACTGTT CTCCATGCCT CGGCCCTCAC 41400 TCTTAGCCTC CAACTGCTTG TCAGGATGCT CTGTTTACTG TTAGTCCTCT GCAGAACCCT 41460 CTTGCCTTTC AGCCACCAGC CAGCCTCACA GGTCTGCACA CGGTACCTTC CAGAGCTTCC 41520 CAGTGATACA AAGCCATCTT CCCAGGTCAT CCTGGTATAT TTGAGTTATT GGAACAACTG 41580 TTTGTCCACA GACCCTATCC ATGCCCACAT ACCACTTAGC GGCCTCTCTG TCCAGTACTT 41640 ATCAGGAGAC TGGCAGGGCA GCCATAGGCC TCTCTCTGTA CAAGCCTGAC CACTGGGAAG 41700

GAATGGAGCA TCTGGGTAGG GACTCCCAGG CTGCACTTAC TTTTAAGTCA TTTCAGCCAG TCTATGGGAA GCCTCAGTGC CAATGCCCTT TGGAGCCAAC TCCCCTTCTT TAGGGCCTGG 41820 CCTGTGTCTG GGCTCTACAC ACATGGGGTA ATGCTAGATG ACTCAAGACA TTCAATAGGA 41880 AGAGGGCTCC AAGACAGCTG CAGCATCAGA ACTGAGCAGC CACGTCTGGG ACTATGGCAG 41940 GGGATCGAAG TGTACCTTTC CCTGTGTACC AGCCTAGGCG GGGGGAGCAA GGGATTCTGG 42000 ACCAAGTCCC ATGTTTAATT AATTCATCCC TCTGTCTACT TGATTCTTCT CCTCTTCCTT CCCCTGAGC AAGCTGATGA AATATTTCCC AGCAGCCCCT GACAACTTCA AACCAACATC 42120 AGCACTTGCC AGCACTTTTG AAATGGCACT TTCTGTCTGT GCTTAGAGCT ATTGCCAGTT 42180 CTGCAGACTA ACTGCAGTGT TACCTAAGAG CCACTCCTGA CAGAGGGTGA GCACCTCTAG 42240 GCCTCCCGCA AATACAGACG CTACCAGGTC AAAACAAAGA ATGATTTTCT TGTTCCTTGT 42300 AAAGCCCCAG GTTTGGAGAA AGAGAAGCTG AATCAACTCA GAGATAGGAA GGGCTTGCAG 42360 AGCTGGAGGC AGCAGAGCCA TAGAAGTGCC AAAAGTGACC TCATGGGAAC AGTTGGAGCT 42420 GGAGCATACA TGTGGAGTCA GCCACTCACA GTGCAGGGGT GGGCTTCTGT GACCCTCACA 42480 GCAGGTGGGG TTTGGTATCT CCATGACACC AACACTCCTG CTTCCAAGAC TGAGCTCTGA 42540 GATGATGTCT CCCCACTGTC TACCACACAG AGGGGTAGCC TTGGCTCGTC CTGTTCCTGT 42600 TACCTAGCAT GAGACACCAA CAGCAGCAAC CAGAGTATGC TGGGTGCTAA AATACAGTGT 42660 TTGATTCCAC TTGGTTCCCC TAACAGAAGG TAAGAAACCA TACATGTTCT TACTTCACAG 42720 AAAGAAGAAC CTGTGATCTG AGAGATGCCC TTCCCAAGGT TGTATTTAAG AAGCAGACAA 42780 GCTTCTTCCA GGGTGCTGCT TCCTCTATGA GGTGCATAGC AGACTTGGGC CCAGCCTGTG 42840 GGTCTACAGA GATCTGATGC CAAGTTGCCT AGGAATCTGG GACAGGGAAG TCAGCAGGAC 42900 TAGGGTTGCT GCTGCCCCAT CAGGGTTTAT AGTACCTTTA TGTATTGTGT GCGGCACCTT 42960 CATAGTCGCT GTCTATATAC ATGTAATCTG TATGTCCAAG ATATTTATTA GGGGGGCTAA 43020 CTCAGCATCA TTTCTCAATG AAGTTTCTTA CCAGAGGTTT CCCATACTGA CAAGCTTGTA 43080 CTTGGCTGTT CAGACACTGT TTCCCTTCTC AGGCCAGAAC TGTTTAAAGC AAGCAAACAT 43140 GAAAGCCAGA AAAATGAGCT GATTGTGTGC TAACCACAGA CCCTTTGGTA CATGCATGTA 43200 CATGTTCCAG CATGCAGAAT GACACAGGCA TTATACTGTT TTCTTCTGTG GCGTACACTA 43260 GAAAAAATG TATACAGTAA ACTCACTTTG TAAAACTTAC TTTGAAACCA TTATGTGCAG 43320 AGAGAAAAGC TACAGACCCT AAGTGTGTAT AGTTCAAGGC CATGGTCTCC AAGTCATTGT 43380 TCTATTGCTG TGCAGAGACA CCATGACTAA GGCAACTCTT ACAAAAGAGC ATGTTACTGG 43440



ATACAAAGGC ACAGATTTAG AGGGCAGTTA GGCTGTGTCC TTTTAGCAAA ATAATAACAT TGGCCAAATT TACAGAACCA GATATGTGCT GCCTCCGGTG GAATGGGCTT AAGTTCAGCC 45300 AGTAAGTGAC TGGCTACCTC ATAACATTTG TGGCACTACT GCACCATGGG CATAGCTTAC 45360 CACCCTGGTC ACTACTGCAG CTCACGGGGC TCACAGCTTC CTTTCTCTGA TATCCACACT 45420 ATTGAGGACT ATTGAATATT ATTGAAGATT TTCCCCACAG CAGCCTGCAG AGTATCTTTG 45480 AGTATGGTGA AGGTTAAACA GCAGGGAGGA AGCTTCTTAG TACCAACTTG ATTTCTCCAT 45540 GTCCTGTGAT GGGCATGTGT GGGTAAGCAA TAGGGTCTTA TCATCATGTT CTGGTAGGCA 45600 ACCAAGCTAT GAAAGGCTTT TAGAGCTGGG TATAATGTAG TTCCAGCATT TAAGAAGTGG 45660 ATCAAGAGTT TAAGGTCACC CTTGGCTACA TCATGAAATT GAAGCCATCT TGAGCTACTC 45720 AAACCCTTGT CTCAAAAGCA AAACCTGATC ATCTATTCTG CATTAATCTA ATCAGCGTTC 45780 TGATTGTTTC TGCGGTCAAG TTATTACAGA TAAATTTGTT TATGCTTTTG TGTGCACATG 45840 CATATATTCT GCTTCAGTGT AGACCTAGGA GTAAAACTGT TCATCCTACA CAATTGTATT 45900 TAGCAAGTAG CAAGAGTTCA GGCCTTTTCT AACTTTCTGC CTGATTTTCC AGTTTTTCTC 45960 CTCATTGTGT TTTTCTGCCT ATTCAGGATA TGAATCCTTT GTTGACTGTA TATATTGCAC 46020 ATATCAGCCT AGAGTCAGAC AGTAATGACT AGAGAACAAA GCAACGCCTA AGGCACTGCA 46080 GTTCTTTCCT GGAGGAATAG AAGTTAACAG CACCACTTTC TGGTTCCTGG TCTCTGGCCA 46140 GCCAGGGAAT CCCTAAAGCT TTGATTCTGT TGATTGTCAC TTTGCTCTAA GATTATGACT 46200 AAGGAATTGA GCTTCTAGAA TCAGTGACCA GAGTTCTCCA GATTTGGGAT AGCCACAGAT 46260 46320 TTTCTTTTCT TTTTTTTTA ATCAAAAGTG TCTTTTAGGG ACCTAACTTT ATGGATGACT 46380 CTTCAGCCCT TTCCACTCAT TCCCTGTGTG GTGTCATACC TCTCAGGGAA ACCAATCAGG 46440 AGAGTTGAAT TCTGGACCCC ACTTAATCAT TACAAGAGAT AGTAAGGAAA TTCTTAATGC 46500 ATATACCAAA TGAACATGCT AAAGAAACTG GTGATTCTGC AGTTATGCAT GGATTCAGAA 46560 ATCTGTAAGC CCCCAGAGCC CAGAACATTT AATGTTTTGG AGTTCTGTGA TTGAATACTG 46620 AGGATGCAAC CCCCAAGATT ACAAAGGTCT CCCTAGAGGA GAACTGTTAA CAAACCACAC 46680 CAGTATGTTT GACATTTGCT CCTTCTCCA GTAGGCCCTT CCTCCAATGC CCTATGGTGC 46740 TCTCATCTGC CCCATATGAT ATCTTCCTTT CTCTGATATC CATTGCCAAA ATGCTTTGTA 46800 GCACATGGTG ACATGCTCTC ACCACGTGGG GAAGGGGTTA ATGGTAATCA GCATCTTTAC 46860 TGTCTCTGAA TCTATAGTGG TATACACAGC TATACTGTTC TCTCAATTTC CTGGCCTGAC 46920

CAAGTTGCTT CCTTTGCCTT CTCTGGGTAC CTGTGCCAGG CACACATCTC TGGCGGCTAT ...46980 ACAGACACA ATCTGTAACC CAGAGGTGCT CCAGAACCAA CCTCTACAAG CACATAGTCA 47040 TCCGGTAGCC TTCAAACCCA AGGTGGCTTG TTCCTCTCTA AGACTTCAAG AAATCCTAGA 47100 GAAGCTGTGA TCTTTGGGCC TGTACCCCAT TGAATGAATA GGCCACACAT TGCTGTCCAG 47160 TAGACAGTGA GCCACAGCCT CTCTCTACCA GTATGCTGGA CCAGACACTA GGCACATTCA 47220 CAAAGTGAGA GTGTCAAGTG TGTCTGCTCT AATCACCCAC CCCAGGCATC AGAGGCTTGT 47280 GACACTCACA GGTTAGCCCT CCAGGAAGCA GGCCACAGGA CTTCAGGTTG AGCCTGGAGA 47340 AAGGTGCCCA TGGCCGTCAC CTCCAGCAGC TACTTGGCAG GTAACCAGAA CATGCTTGGC 47400 TCACTCAGCT CTTGGCTGTG CTCCCCAGAG GGAAGTGTTT CTAATCTGTC GTCACTGCTG 47460 CTCCCATATA CTCTGAGGCA TTGTGGCTTT TTCTTGGTGG TTGGGCAGGA AGCCTCCAGA 47520 GCCTAAAGGA ATTGCCATGC TTGATGACAG ACAAAGGCTA TTGATGGCTA TAAATCACTT 47580 AGCTGCTGCC TGGCTTATTT AAGAGGAAGA GGACATGTTA ACTATTCTGA GGATAGGCCT 47640 TCCTGTGGTG GGTACCCAAC TGAAAAGGGA TCTCACAGAT TGACTCCAGC TGTGCCCGCT 47700 GAGTTAAGTG GAAGGAAATG CCCCACTTAG ACATGACTTT GCAAAGCCAA CCAGCAAATC 47760 ATCCCATTGA CTTGTAGCTC CACCTCACTG GGCATCCTCA AGTGACCCAC CTTAAGCAGT 47820 GTTGGGCCAG GATCCAAGGT GAGGAAGCCA GAGGCTGACT AGCTGGGACG GCACCACATT 47880 GAGTGGGGC TGTTCTCAAG GAGGCAGATC TGGCTTAGCC CTGAATGTGG AGACTGTGCT 47940 ATCACCATCA TGTCCCTGAA GGCTGTCTAG AGCTCTCTGA TTCTGTAGTC ATGCCTCCCT 48000 TGGGGGAAGT GCTCCACTCA CCGACCGGGG CTTTTGTCTC CAAAGCTGAG ACATCTCCAT 48060 CTATGTCCTT CTTGTTCCTT ATTTCTTCAC ATAAGACACT GTGACCACCT TCTCCTGGGT 48120 GTGTGACCTA GCTTCGTTAG AGCTGTTTAG AATTCGAGAA ATACAATTGT CTTGTAGTTT 48180 TCACTGGGAG AGGTCATAAC CTTTGCCCGT TAATGTATAT ATCCTCTTAA TGACATCAGC 48240 TAGACAAAAC TAAGGTTTTA ATAACTGAGG ATTGTTCAAA ATATTTATGT TATGTAAAAA 48300 GTGTGTGGGT GTTTTTACAG TATGGAGATT GAACCTAAAA GTTCATACAT AGCAGGCAAG 48360 TGCTCCACGA GCTGTATCCT TAGCTATTTT TAATTCCTTA TTTTGAGACA AAGCTTTTCT 48420 AAATTTCCCA AGCTGGCCTA GTTATCCTTG ACCTTGGGAT CCTCCTGTCT TAGTCTCCAA 48480 GTAAGATTAC ATGACTGCTG TGCCATGCCC AGCTGAAAAT GTTTTCTACT GAGTCTCCTA 48540 CACTCTACAC AGCCATTTTC CCTACAGTGA GTGACCGCAG AGTCACAGGG TTTTCCCTTG 48600 ACTTTACTGA AGCCTTGCCC TGTGTGTCTT TGTCTCTGCC CTGATGACTA TCAGAGCAGT 48660



## (2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 6:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
  - (A) LÄNGE: 36901 Basenpaare
  - (B) ART: Nucleotid
  - (C) STRANGFORM: Doppelstrang
  - (D) TOPOLOGIE: linear
- (ii) ART DES MOLEKÜLS: Genom-DNA
- (iii) HYPOTHETISCH: NEIN

(iv) ANTISENSE: NEIN



## (vi) URSPRÜNLICHE HERKUNFT:

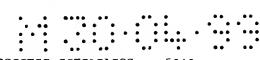
(A) ORGANISMUS: Mus musculus

## (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 6:

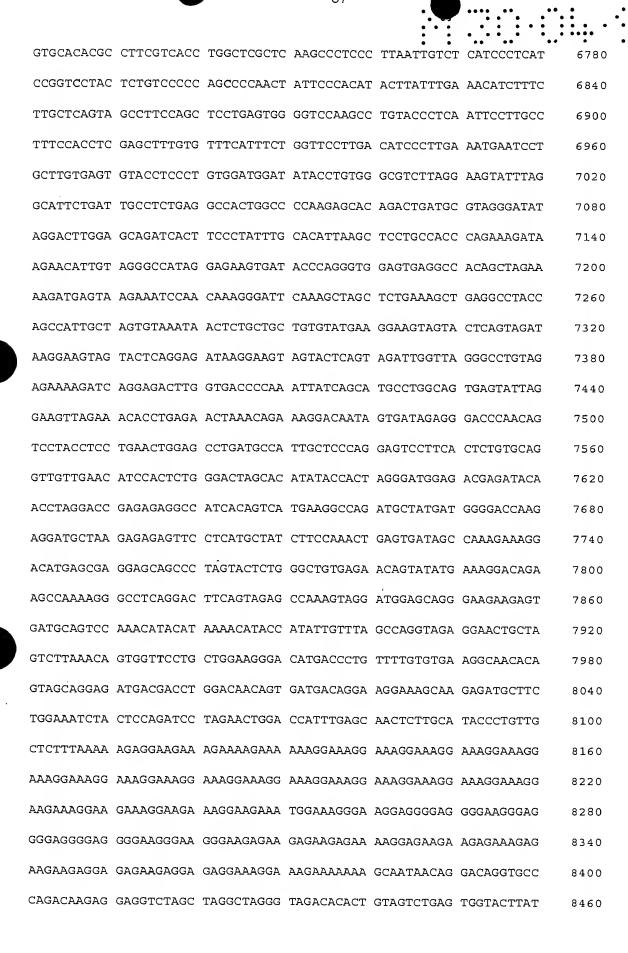
CATTCCTGTG	CCCATTGAGT	TACCAAGACC	AGAAAACCAC	TATTGCCATT	GGGCTCTTGG	60
GAAATAAAGG	TTCCATTCAC	ATAAGGATGC	CCACTCCACA	CCTACCACCA	TCATTTTTGC	120
AGTCCCTTCC	TGTTCAGGCA	AGCTCACCAT	GGGAGCCAAG	CCAGTGCTGT	TCAGATCCCA	180
GTAGCAATAT	CCACAGCCAG	AGAGATGCAG	AAGTCATATA	GGCAAGAGCC	TATATGCGGA	240
CTGTTACATA	CCAGACAGTT	GTGTCCCCAC	TGCTAAACCT	AGAGAAATGT	TCCACAAATG	300
GCCCAGATTG	CAAGAAGAAC	CCTGGGAAAT	TCTACCATGC	ATCTCACAAA	TTAGAAGACC	360
AGTCATTGTG	TGTATTGTAA	GATCAATGTA	AACCTCATGC	CTTTGCTTGT	CTAGCTAGAG	420
CCAAGCACTG	TGCAGTGCAT	GGAAACAATA	AAGGTCCAGA	GAACCCACTG	AGGGAGACAG	480
GCATGGAAAG	CAATATTTAT	AACAAATACT	TAGGGTGGGG	CATGATGGGA	GAAATGTCCT	540
TGGGCTCAAT	CAGCTCATGA	TCAGATGAGC	GGTGTGGTGG	AAACACGAGG	TGGGAGCAGC	600
ACAGGTCACC	CAGCTGTGGC	CAGAAAGCAG	CAAATGGCAA	GAGGAAGGGG	CCAGGAACAA	660
GGTATAGACC	CCAAGAATTC	CCAGAACTCA	GGCCCTGAAG	TGCCCCTTCC	TCCTAAATAC	720
TCTGCCATCC	TCCAAAACAG	TGTCATCAGC	AAGGGACCAG	GCCTTTAACT	CATGAACCTC	780
GGGGGGTGG	GGGGGGCGGC	ATTTCATGTT	CACACCATAG	GGGTGACAAA	GGAGTTAGGA	840
GCCAGGCTCC	CAGGATGCCC	AGCCTGGGAA	GGAAAGTACA	TGCACTGCTT	CTCTCAGCTG	900
GGGCCTCATT	GGACAGGCAA	GTGCCCTGTG	AGCAGGTGTC	AGGTAGGAGC	CTGTATTTTG	960
ACATGGAGAG	GACAAGGCAG	GTGCCTGGGT	GCTGCCAGGT	GGAAAGGGCA	AACGGCCTGT	1020
GTGTGTGTCT	GGTGCAGTCC	AGGCACGTGC	AGGGGAAGCC	CAGAACTCGC	TGGATGGGAA	1080
CACACCCATC	TAAAGCACTC	TGAACCCAGT	TCATAAAACC	ATGGGTCAAT	ATTTTCAAAG	1140
TCACAGAACT	AATGAGCTCT	GCCAGACTCA	ACAGACCGCA	TCCCAGTGGG	TGATAAGACA	1200
AGTGTTAGCA	CAGAGGAAAC	GGCCCAGGCG	GGAAGAGGCT	TTTCTTAATC	TGTTGGGTTT	1260
CGTGTTTATA	GTAAAGCAGC	TGCCCTTGGA	CAAGAGTATT	CATTTATCAG	GTCACCCACA	1320
AAGGAGGCTT	AGTTACTATG	CTCACCCTGT	TTGGGTTTAA	GTAATAACTG	TCTACAGACA	1380
AGTAAAAATT	GGATCAGGGC	AAGTTCAGTA	GGTCCCATCA	GGCCTGCAGA	AGCTGTCTCA	1440
GGCTCTGACT	GCCAAGTTCG	TGTGCCTGTT	GTCCAGCAGG	AATAGGCAGA	GAGAAAGCTG	1500

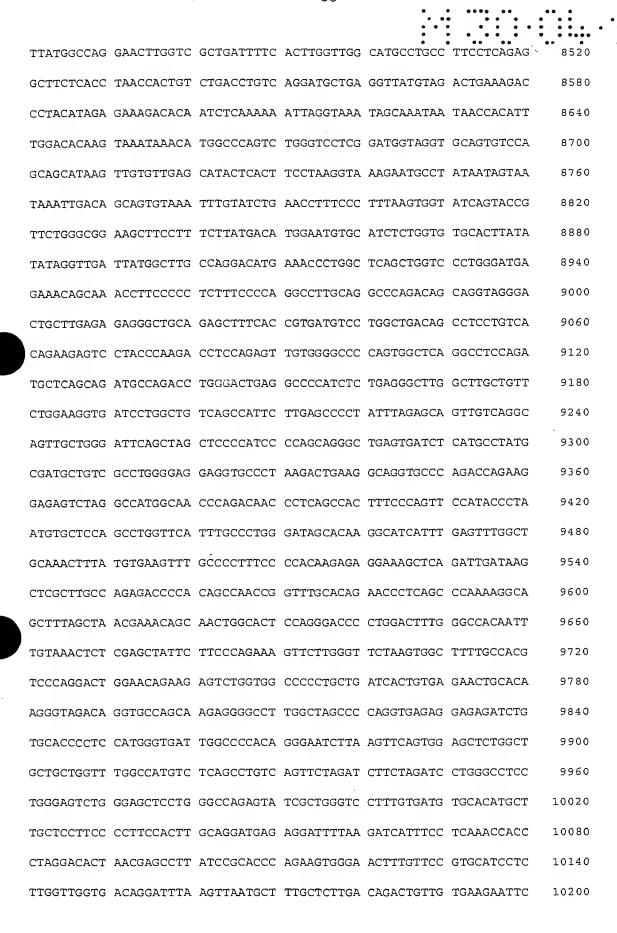
TGGAAACCCT AGCCTAGCCC CGAAGAGCTC TATTTTCACC CTTTAAAAAT GTGTGTTGTC TTCCACTCAG TATTTCTGTG AAACAGCAGC AAAGAATGAT TCTAGTGTGC TCATTTAGTC 1620 CCTGAACAGT TCATCAGCAT CCCACTTGTC TCTGGGATTC CCAAGACCAT TCAGGCCTAG 1680 ATTCCCCCA CACCTTCCTT CCCACGGCTT GGGGTCTGCA GAGGAAAGTG GGCAGAGGAA 1740 GGGGAAGAGC CAGCTCACAT TGGTAAGGCC TTACCAACCA GGAAAAATAA GGATGGCAGT 1800 GACCCAGCTA AGCATCCTGA GTACTACAGA GGAGGCTTTG TGAGGGAGGC CTCACTTCCA 1860 ACAGAGATTC TGTCACCTCC TGAGTCCTGG ACTAAGGTAC CCAGAGTCAC CTTCTCACTC 1920 CCGCTAGCTT CTGTGGGTTC AGTGACACAG ATCAGGACCC AGGCTGTACC TGGAAGCGTC 1980 AGTCTCACGA GAGGTCTTAT CTTACTCATT CTCTGTTGTC TTGAGGTAAA AACAGCATGT 2040 GCAGAACTGT AAGGTGCTGC TGGTCTTTGT AAATAAAGAA ATAATCTCTG ATGAAAAGTA 2100 TTTAAAGCAT GGAAGTGCAC ACCTATAATA CCCACACTCG GGAGGCAAAA ACAGAAACAT 2160 TGCCATAGGC TTGAAGCTCA CCTGAGCTAT GTAGTGTAGC AAGTTCCAGA AGATCTGGAC 2220 TGTATGGTTA AGACTGTCAC CACCATCATC ATCATAATGA ATTGTATATT ATTATAATAA 2280 TATTAAAAAG TATTTAGTGG CTGCTTCCTA TGTCCTAGTC ACTGTTCAAG GGACTGGGAG 2340 GTAAGCTGTC TGAGCTCCCC AGGTTAGTGA CATTGAGCAG CTGTGACTGG CCCAAAAGAA 2400 TGCAGGGACA GGAAGAACAG GAAAAAAATC ACAAGTAGTC AGGTAGAGCC CCAAGCTAGG 2460 ACTGCAGTAG GCAGAGCAGG AGTGAGCAAG CTCACACGGG CACCACTAAG AGCTGATCCA 2520 ACCATGGTTT GTCCGTGACT GATGGCTTTG GAGCAAAGCA AGGATACAAG TAGAAGCCAC 2580 ACTCCAACCT AAGAGTGTCT GGCTCCAGGA TGCCCTTCTC CTGAACCTTG GACTTCTGGT 2640 GAAAACTTAT GGATGGTGGA TCCCTAATGG TTTCCCAAGT GCTTGTCTTT CTAGGAAGCT 2700 TATTTTAAAC TCCACCCCA TGCAAGGTCA GGCTATGGCT TACTCAGATA CAATCGTAAA 2760 TGTCAGCAAA GCCATGGAGA AGATGAAGAA GTAAGAAGGA TCATCTCCCT TTTACCCTCC 2820 AAAGACTGAA GCCTGTGGAC AGGGCCCTGG GCAGTTCACC CAGGGGCTTG ACAACTTACA 2880 CAGCTCTGAC TACGTTCCTA TGCCAGATGC AGTCTGTCTG CTCCTCCCAT CTGTTCTGGT 2940 CTTCCCCAGA GCCTCAGACC AGCAGACAGA AATCAAGCCA TGCTTGGTTC TAGATCTGTT 3000 GCAGGTGCAG TGTGCATGGT GGGAAGGGGA ATGAGGCAGA GCAAGCAGCT TGAGTCACTC 3060 ATGCCAGGGC TCCCTCCACT AATATCCCTC CCTAGAGATG GACTCAGGTT CCTTCCACAG 3120 CCTCTGCAGG CCTGGTCTTG TATTGCCCAG ACAGAGATCA CCTACTTCAG AAGGGGCACT 3180 CAGTACTTGC AGTGTCCTCT TGATTGGATG GAACCAAACA ATGCTGGGAC ACAGGCCATC 3240

CCCCAGACCC ACAGGAGCAG CTCCACCATG CAAATCTACC TCCAGCTTGA GGTGGGCTGC 3300 ATAGGTAAGC TGATACACAA CCCTGCTTGG TAAAGGAGAA GACAAGTAA CATTCAATAC 3360 AAAAAAAAA AAAAAAAAA AAAAAAAGAG TTTGAGGGTC TAGACCAACT AAGGCTTGGA 3420 GTTCTTTAGG GAGCAGCATT TGGATTTCAT GTACCATCCC AGAGCAGGGT TCTCCAAAGA 3480 GAATAGCTTA TACCTCCTTC CCACTTAACA CAGCCACCCA AGGCCAGAAA ACCTAGAGAA 3540 GCCAAAGCTG CAGGACTTGG TGGTGCCCCA CCCAGATCTG GGCCCTGCCA CATTCTGGCT 3600 CTAGTCGTCT TCTATAGCCT CTGAGACTCA GTTTCCCACT GTGCACATTA AGACCTACAG 3660 TTTTTTCCT GGGAAAGGAC TCATTGGGCT AAATGACAAA GCACACAGAG AGCTTGGCTG 3720 CACTCTCTTT TCTTCCCACC ATTAGTGGCC TCACCACTCC AGGGTGGCCT TGGAAAATGG 3780 GGCCCACCCC GCCCCCCAG CAGCCCAAGC AAAGCACACT TTGAATAAAG CAGAGCAGCC 3840 TGAGCTCCCG GGTGACCTGG CTCCTCTCT CCTCTCTCT CTAGAGCTAT CTCTTGCAGT 3900 TGTATGTGTA TGAGAGGATC CGTGTGTTTA AAACACCCTT CTCCCTAGAA CATCTTCATA 3960 CCCAAATTCT AGCTTTCAAA CTAAAGTTGA TCCCTCCCAA AGTGAGAGGT GACTTTGGCT 4020 TCCCTGAGTT TATCCAAGCT CTGTTCTTGG TATAGGTCTT CAGGGTCAGC CTCCTCTACT 4080 TGGGTGTAAG AGGGAGCCCT GGCCTTGGCT AGGATCTGAG CAGGGCCAGA AAGCTGTTGC 4140 AGGCAGGCAG CAGCTCCCAG AGGGAATGTG CTTCTGTGTG CCTTGGCCAC ACCTCCTCTA 4200 ACCAGTGGTT CCAGTTTCAG TGGAACTAGA GAAAGGCTCT CATGTGTGTG TGTGTGTGT 4260 TGTGTACACA TCATAAAAGA GCCAGCAAGG CCCAATTACC CTTCACTGCA ATGCTACACA 4320 GCACAATGCC TGGTTCTGCT TAGGGGCCAG AGCTGTTGCC CACGTGCAGG CCTGCCCCGT 4380 GCCTCTGTGT GCAGAGCTAA GCCTTGGGAA GAGCAAGGCT TCGTGGCTAG CTTTATGCTG 4440 ACAAAGGGCT TTCAGTGCTG TCAAATGACT GCAAGCAGTC CCTTCCCCCT CCCTACCACA 4500 GCCACTGGGC CTCCCTTTGG CAGGGCCAGA GGGCTGCACT TGAACGCCTA GCCTCTGGAG 4560 ACTTCCTTTT GAACTAGAAA AACATGGCTC AAACATGCTT CACTGCAGCA GGGCTCTGCC 4620 TGCTGAACCT ATAGAAAGGC CTGGAGTAGA TTCAGTCCCA CAGACTAGAA AACCTGGCTC 4680 TGGCCTCACC CACAAGGCCT GTTATGTCTG GCTCCAGAGG CCTGCTCCTC TGGGGTTTTC 4740 CATGCCTGTG AACTAGGCCC CATTCATTTC CCTGCGGTTT CATGGGAACG TCCAAAATAT 4800 TGAGCAGGTT GCAGGGAGCC CAGGAGGAAA GGGGTCAGTG AAAGGCCCTA GCTGTGACGT 4860 GGGGTGGCCC TGTGGTCAAG CCCTGGTGGG CGCCTTGTCA GTCTGCTGCT GCCTCTCCTC 4920 CCAGGCACCC CTTCCACTCC CCTGAAGCTT GGCCTGCAGC AGCACTCCCC TTCCCCACCC 4980



5040 AACTGCAACA AGATCTCTAC AGTTCCCCAC CCCCAGCATC CCTCAATTTA GTACTGATCA 5100 GACCACTGAC TTCCCATCAC GCCCCATTCC CTTGCAGTTT TCCACCACAC TACACTCAAT 5160 TTGGGGCTGC TGAGAGAGCA GCAGGTCTCC TGTGAGGGTG GCTGCTGTCT TCCCACCTTG 5220 GGCTGCCCAG CTATAGAGGA GAGTCATGCT CTAGCACACA ACTCCTGTGA GAGCCCAGCA 5280 GCTGCCTTCA CAGCTACTGG GGAGCCCAAG GGCTCCTTAA GCCAACAGTG AGGATGTACC 5340 CATGTGGGGG AAATTTGGTT TGCCGAAGAA ATGAATTTGA AACTAGCTGG GAGCAATTCT 5400 TATCAAATTT CCATGTTAGC AGTTTTCACC AAGAACTAAT TGAACAATCT CTGTGAGTGG 5460 CCTAATTCCA TTAGCATGAG ATTCCCACAA AGTTAACAAG TGCCCTAGTG GCCAAGGGCA 5520 GAGAGGCTCT TCTGTCTCAC ACTTGGTTTT GGTCTTTGAA GATGGATGGA GTTTCAGGTT 5580 TCAGCAACAG CCAGGCAGAT GCTCACCTCT GGCCCAGTAG GCTTCAATCT CAGCAGCTCA 5640 GCTCCAGATC AACTTCAGAA GCCACTTTGC AAGTATTCAG GGTATGAAAG GGCTGATCAG 5700 ACCACTGACT TCCCATCCCA AGATGAATTT CTCTTCTGGG TTAGCAGGTA AAATGGATCT 5760 GAGGGTAGAA CATCCTACAG ACCTCACCTC CCTTGCCAGG CAGTATTGAG AGACCAGGTA 5820 CAGAGGAGTA GAAAATATGA AGGCAAAGTC TGAGGAGCAT GAGTCTGGAC AGGGCCTGCC 5880 CTCAGCACCA CCTCCCCACC TGAGGCAAGA CCCAAAGTTA GTGCCAGCAT CTCACTGTTG 5940 TCCAGAAACT GAGTTCTAGG GGCAGAAACA GCAGCCACCT GGGACCTGTT CCTGTCCTTG 6000 6060 GTGGGCTTGA CAGTTCCAGG GACGGTGCTC TGGGGTTACC CATCAGCCCT GTGGCATCAT 6120 GCTAGATGAG GAGCCCAGAG AATGAAGCAT CTAGCTTCTT TGTCCCTGAC TAGCTATAGA 6180 CTGAGCAAGG GTCCTCTTT CTTGACAGCT GCAGCATGGT GTCAGCATTG ACTGCTATGA 6240 ACCAGCCTTC CTATAGGTAG CATGGTCAGG ACAGAGGTTG CAGACCTACC TACAAGGCCC 6300 6360 GCCTGCTGGA TGGCTTCCTG CGGGCTCTCT CAGGGCATGA GCCCTTGCCT CCTAGAATAC 6420 CTTCGACTTG TCTAAAACTA GTCATAAGGC CCTGGCTCCT TCCTTCTGTC ACTGACTCAC 6480 CAAAACTCAA TGGAGCATTG CCTGCACTTG ACCTATCACC CCTTCCCTGT TTTTCTAAAC 6540 CAGATTCCCC AGCCCTACCA CCCTGGTGGT TTGCCTCAAC TTGCCAGCCT CAGGGGCCTT 6600 TTCTTACCCT TTCCTCTGCC TCTGCAGCAC TTCTCACAGG GCAGCCTGCT ACAGCTCCTC 6660 CATGTCCCTC TGCCTTATTC TACCACCTCT ACCTTCTCTG TTCTGGCCTC CTGGGGGCCA 6720



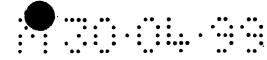




CTAGGCTGAT GTCTTAACTC AGAGGGAGAG AGGAAGCGAA GGGCAGATGG ACAGGGGGTG 10260 CAGAATGGAC AGATGGACAA GGGCTACTAA TGGAAATAGG AATCACAGGC ACCAAGGTGC 10320 CTGAACAGG CCAGCCTATG CAACCAGAGT CATGCCAGAT TGTGATCAGA GTTAGACATG 10380 CTCTTCTTTT CTCAAGGTCT TGGGCAGCTT ACAGGGCTGT GCAGATGTCC ATGGAGGATA 10440 AATTGTCAGG TCATGGTCAC TGGAGAAGCT GCTTGCCTGG AGTCTTCTCA TGCCTGTTTC 10500 CCATAGTGGC CCCTCCTCA CCCCATCTCT CTTCTCCCAC CATGAACTCA TGTGGAACAA 10560 AGCAGAAGAG TTCCTGTGGA CCAGGACTCT GGATCATCCC ATCAAAGTCT CTGACTTATA 10620 GCTTGGAGCA TGGAGAAGGG TCCCTGTCCT GAGCCATTAG CCCACCCTGC TCCTGCCTGC 10680 CTAACAGCCT TATCCTCACA GTCCTGCTGT GGGGCCCTAC TGCCACCTGC CGGCTTCATT 10740 TACAAACTGC AGTCCTAGTT CAGCCTTGGG ATTACAAGAG ACTGTGTACT CTGGTCAACA 10800 GGATTCTGAG ACTGCACAAA GAGAACAGGT CTGGAAACAG TCCTGACTTC CCATAGCAGT 10860 10920 GTCAGAGCAT TTATTTAACA GTCTGAGCAG GGACAGACAG CATCCCAGCA CTGTGGAGGT TGTGACAAGG TGAAGGATTA TCAGATGTGT TAGTCATTTG TGTGGTGTAT GTGAAGAAAG 10980 11040 GAAAGCACCA CTGTGTCTTG GACAGTTGAT ATTCCTGCTT GGTATCTGGC CCAGAACACA TGTTCCCTCT GCCTTTGCAC CAGCCCTGTG ATCAGACATT AGCATTGTCT TACTTTGGGA 11100 AGGAAGAACA GGAGATTCAC CAGGGGTTCC ACAACAAGAG TGTGGTAGAA CCAGCATTCA 11160 AACTGTCTCA GAGGCTTGGT GGTCAGTGAT GGTGATTGTC AGTACTGATA AGCACAAGAA 11220 GGGATTGGGG ACTGAGATAA GGGTGTCAGC CTAAAAAGCT CTGCCTACAA ACTAGTGGGT 11280 AACACAAAGG CTTTTCTTCT TGAGCTGAGT CTAGTGAGTC CATGACAGAA GCCAAGTGTG 11340 CAGAGGCCCC CATGACTGGA GCTAGGCTTG CCCAGGCCCC AATGACAGGA TCGGGTGTGC 11400 ACAGGTCCCC ATGACAGGAG CCAGGTGTGT CCAGACCCCA CCTAGTGGGC TTCATGAGCC 11460 CCTTGTAGAG AAAGCTCTGC AAATAGGCAC CTAGACAGAG CAGAGGCAAG CGTCTTCACA 11520 GCAGGTCCAG TCTGGAGAAG GAACATTCTC CTATATGTCT GATTTTCCTT CTAAGAACTT 11580 GTCTAGATGA CAGATCTGAC CAAGCAACAC TACTCAGCCT CCAGTAGAGG GATTTATCCC 11640 AGGTTTCCTC AGACACTGGC AGACTCTCAG AGCTGCCTCA GTGGGAGAAG AAGACTAAGG 11700 CTCAACATGC AGCTTGGGGT GTCTCCTCGA AGCTGAACAA GGTCTCTAAT GGCTTTTGCC 11760 TTCCCAGGGA GCAAGCTTTT TCCACACAGG ACATGCTGAC TATAGTAGTA TCAGGATGTA 11820 CACACCTGAA AGACTTCATG TTCAATCCAC TTATTCACCA AGGGAGCCCC AAGGGTCAGG 11880 GGAGAACCTG CCTGCCCAGG ATTGAAATAC AGGTAACTAA CTTCAGGGCT GGTTGACTCT 11940



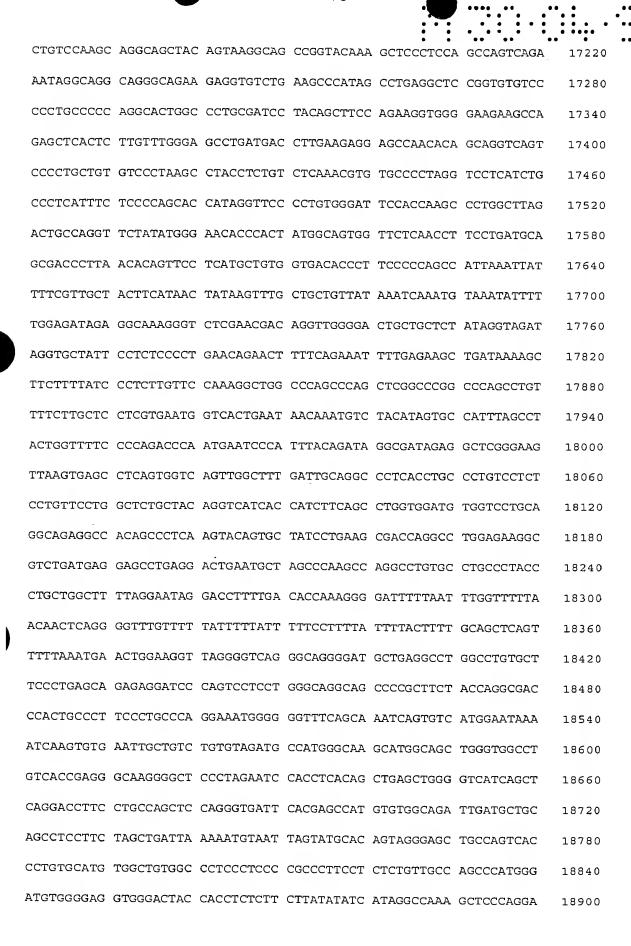
GTCTCCTGCT GTGCCTGGCT TCCTACCCTT GACACACTTC CTCCATCTTC CATCAGTCCC 12000 12060 CACCTCTTCT CACTAGGGCC TTGACATATT TTCATCTTCC TATTTAGAGC TTTATCCCCA 12120 TGTACTTAGT TACTTATAGT AATTCTAATT ACACTGAAGT GAAGGAAAAT AGAATGATAG CTCTTCTTAC AAGTGAGCCC CAGAGGAAGC CCAGCAGGTC TTCTTACCAG AGATCATTAC 12180 12240 TGTGTATCAT CTCTGGACCA GGCATGACCT GAGAGCATCC CCATTTAGTG AGAAATGAGA CAGGAGACCA CATACACATT CAGACCAAAA GAGAAAGTCA TTATTGACAG GTTGACTCTA 12300 GGAAATCTGA GCATGGAGAT GAAAGAGAAA GAGCAGAAGA ACTAGTTTGA TCAGGTCACA 12360 GAAAGGTTCT TACACTGAGA ACTAAGGTAT TAGAGAATCA GCTGAGCCAA GGCCTTGGGA 12420 CAGGGGCAGT AGCACCTGTC TCCAGGATCC CTCTAGTTAC TGTCTATCCT CCACAGGCTT 12480 GTAGAGGAGT TCATGCTCCT GGCCAACATG GCGGTGGCCC ACAAGATCTT CCGCACCTTC 12540 CCTGAGCAGG CCCTGCTGCG CCGGCATCCC CCACCACAGA CGAAGATGCT CAGTGACCTG 12600 GTGGAGTTCT GTGACCAGAT GGGGCTGCCC ATGGATGTCA GCTCTGCAGG GGCCCTAAAT 12660 12720 GTGAGTGCTA GTGGGCAGGT AATGGGAAGA CCTGCTTGGA GAAAAGAGAT TAAAGCCTAG AAGTTGGGCT GGTGGTGACT TGTCTGCCTC CATGTAGCCA CTCCCTATGT AGCCAGGTCA 12780 12840 GTCTCCCTG CGGTGGAGAA GATGGCATCC ACTAGGGGTA GGCTCTATTA TCAGGTCTGT 12900 12960 TCCTTGCTGA GCCAGGGTAA CAGGAAGCAA GGAATCTTTC TTAGAGGGAA GCACTTCACA TGTTCCCTTC TCAGAGGTAA GCTTTATGAG GCTGCAGAAC CAGTGTCCTT GCTCATCCCA 13020 CCAAAAGGAG ATCTCCCACC CATGTTCCAA GATGGAGGTG GGTGTGAAGT AGGCAAAGGA 13080 13140 TTCCTCTAAT AAAGAGAGCT GGCCTATTGT AAGCATGGAA GATCTTAGGC CCATTGTATG ACACAGACTA TGGATCACAG CTCTTACACC CTGCAGGTAG TCAACATGGC CCATAGCCTG 13200 GGAACCCCTC TCTACCTTCC CCAAAATGGG ATCAAGCCTG TTTCCAAGGC CAACCATATC 13260 TCATACAGGT TTCTGGGGTT TACTTCTAGA AAAGCCTGAC TAAGACATTT GGAGATGACA 13320 AGTACTCTCT GGCCCGGAAG GAGGTGCTCA CCAACATGTA CTCCCGGCCC ATGCAGGTAA 13380 GGAGGGGCCA CACCAGCCC TGATCCCAGT AGTACCCATA GCTCTGGCTG GCAAGCACCA 13440 CGTGTACATA GCCCACTACT GTCTTGCTCT GCTCTGGGAT CTACTGGATA GAGAGGCGCT 13500 GAGGAACACT ATCTGGCAAG AAAAGCTGCA GTCACACCTG GGACAGGCGC ACTGAGCTCC 13560 AGAAGAAATC TATCCTCTGT GCTGAAAAGC AGGCTCCATC CCTCAGGAGC TGTATGGCCT 13620 GTGGCTGCTA GAGACCCCAG GCAAGAGAAA AGGTCTCCAT CTCTACTGTA GCTGCAGTCT 13680



GCAGGAGAAT CAGTCTGCTT CGAGCTTGGG CCCATGTTCC CAAGCAAGTG ACAGCTAGGA 13740 GATAGATGGG CTGGCTCCTA GCAGGCTGTC ACAGCCCTCC AGCCTACACT GCAGTCTCTG 13800 CAGGGCCTAA GCATCCTTGG GATGGGAGCC ATCTCAGTAG ATTGGCAGGT CAATTGGAGC 13860 TACAGGTACT AATGGGGTCA GCTGTGGGCC CCAGCACTTG CCAGGGCAGT GGCAGGCCAT 13920 TTTTCAAGGG TCACTCTCAA CAGATTCAAT CTGTTCATGA GAGTCAGGTA GCCTCAGCCA 13980 GCCACAGCTG ATTTATTTCC TGATAACTCC TGGCTCTACT AGGAATGGAG CCATCAGGGC 14040 CGTTCGGGGA CTTGGCTGCC TGTTCCCCAC CCTACCACCT ACCCTAGACA GTGCACACAA 14100 GACCCTAGGC TGTGCCCTGT GGAGTGCTGC TCCCACCAGG ATTCTGATGG CAAGGACTAA 14160 GTGGCAAGTG ACAGGGACAG GTCAGGGCAC AGCAACAGCA GCACAACAGT GGGGAGTGAG 14220 GCCTGGTTCC CAAGAGAGCT GCTGAAACAG GACACAAGCT GTCCCAGTGG TCTCTGGCCA 14280 CTACAGAGAA GCCATGATTG TTGCCCTGCC CAGAGATAGC TACACTGACC AAGGAGGAGC 14340 CTTGACCTCT TTTCCTCCTC ACGCTGCCTT TCTGAGGAAC TGAGCCACCA CTGAAAACAA 14400 AGATAAACAT GACTTACTAT GAAGACTATG CCCTCTGTCC CCAGCAACTT GCCCCAGATG 14460 TAGCTCAAGA TCCAGCAGGG GGCTGTGCTC TGAGTTCTAG GGCTATGTAC ATGGAGTAAC 14520 CAGAAAAGGA TGTCATTTGG CCAGGGATTC TGGAGCTTTC AAAGAAGTGA ACATCCTTCT 14580 AGGCAACAGC TGCTGATTCC AAGGCTGTGA TGGCTGAAGC CAGACCTCAT CTAGGTTGTT 14640 CCTAGGTTGC AGCGGCTCAG TGGTTCCTTT GGCTCAGGTC TCTTAGACCT GTGGATCACC 14700 GTGGACAGTT GTTCAGGAGC AAACTGATGC AGGCTGGCAA GCTAACAAAC TACCCTCTTG 14760 ACTGGCATAT GCTAGAGTAT TGTACTGTAC TTGTACTTGT GGCTAGTGTG ACCATCAACT 14820 GGGAAGAGT CAGAGCCAGA GGAAATATGG TTGGCTCAGC CAGAAGCTGA GGAACCTTAC 14880 GGGCTGCTCT CCCTTGGAGG TTGGCATCTT GGGCTGGCCA GGGACATGCG GCATCCTCAG 14940 TTTCTGCTTG TGTCTCCAGA AGACAATTCA CAGCCCTGGG CCAACATGGC CATATGTTTT 15000 CCTATCTGCA ATCATCTTGA CCCAGGGTGA CTGCTCGGAT CCTAAGGAAA ATTATTCCAC 15060 AGCAACTCCT CTGCATCATT CCTGGTAGGG ACTCAGCAAC CATAGGCCTT AAGGAGGAAG 15120 AGCCCTTGCA CAGCTGCCCT GGTGGCTAGT CCCACAGTGC TAGAGGCCAC CCAGCATCCT 15180 GAGGGCTTCC AGCCTCCCAT GCCCAACAGA GGCATAGCTT CCTGAGCTGT TGCGAGCATT 15240 GCCCTCATGA ATGGAGCCCG GCAGCCCTAG GCATGACTAG CATGCATCCT GAGCAGGGAA 15300 GGGCTCTGGT CATTACATGC TGTCCATGGC AGCTGCTGAG AACCCCTTAA GTAGGATGAC 15360 CCTGGCCCCA AGAATCTGGG GCTTTGATCA GCTGCCTGAA GCTGATAGGG GAGGTGTGTA 15420



TCAACCTTGC CATGGGCCAG GCTTGGGTCT CAGCACCTAG CCGACCCAGC CAGGCTTAGT 15480 CCCACTCTCC CTCCAGATGG CACTGTACTT CTGCTCTGGG ATGCTGCAGG ACCAGGAGCA 15540 GTTCCGGCAT TATGCTCTCA ACGTTCCCCT CTACACACAC TTCACCTCTC CCATCCGCCG 15600 CTTTGCTGAC GTCATAGTGC ACCGCCTCCT GGCTGCTGCT CTGGGTAAGG GACATGACTC 15660 TGGCCTGGGA AGACCTTTGC TGGTCGAGAG TTACCCACTC TCAGAGTAAG TGACCACATT 15720 ACTGTTATCA TGGACATGCC GAGGGACAGA GAAGCCTAAG TCTGAACACT GTCGATCCAC 15780 ACCCAGATGA TGGAAGCTTT AGTGAGACTT ATTGCAAGCG CGGGACCATA TATGGTCCCA 15840 GAGCCTTGCC TCAGCACACA ACCGTCCTTA TCCCCATACT AGCAACCCTG GTCGCCCTCT 15900 CCTCCAGGCT ACAGTGAACA GCCAGATGTG GAGCCTGATA CCCTACAGAA GCAAGCTGAC 15960 CACTGCAATG ACCGTCGCAT GGCTTCCAAA CGTGTGCAGG AGCTCAGCAT CGGCCTCTTC 16020 TTCGCAGTTC TAGTAAAGGT GAGTGTCCAG CCTGGCCCCT TCTTCTTCCC CTTTCCCTGT 16080 CCTCCGATGA ATGGAGCACC AGTGCAGGTC CTCCCTGGGA GGATGCCACG ATGCATTGTT 16140 CCTACAGGAG AGTGGCCCCC TGGAGTCCGA AGCCATGGTG ATGGGTGTCC TGAACCAAGC 16200 TTTCGACGTG CTGGTGCTGC GCTTTGGGGT GCAGAAGCGC ATCTACTGCA ATGTGAGTAT 16260 CCCTGGTATG AATGGGAGGC CTGCACCTAC AGGCAAAACC AAACCCATTT TCCCGCCTGT 16320 GTCTAGTTCC TTGTTGGGGA AATATTCCCC TGGTCCAGAA TATCCCATGA TAGTTTCACA 16380 GGTGTAAATG GTGGGATTCA ACTGAGCTCC CTTCTGTCCC TGGCCATTAG CTATGCAGGG 16440 CCCACAGACT GCATCCTATA GCAGTGAGTT TCACTGGCAT GTGGCAAGAA AGGGTCCAGA 16500 CCCCTGAACC CAAGTAGGCC TGCCCAGGAC AGGGCCTCAG GCCAAGGGTC AAGTCTGAAC 16560 TCTTCCTTAA AAGCCCAGGC ACTCAGAACA TAACCAGGAT GGCAGGGTGT GGGACCTGTG 16620 ATGTTCTTAT AGAAACATGC AGAAGGGGAG GCCAGAGGGT AGCCAGCACT GCTCTGGACA 16680 CTGTGTCCCC AAACAGAAAC AAGAGGCCCA TCCTGCCTTG GCTTCTTCCC TGGATGACAG 16740 TTTATTCAAA GTCCTCTTGG TGCCTTCTGT AATGTCACTT GGGGGGCTTT GCTTTAGCTG 16800 CTCTGTGGTC ACCAAGTCAC CACCTGGCTC CTACCCCTGG CTTTGAACTT CTTACATACA 16860 CTTGGGGAAG TGTGGAACCC TGCACTGGAA GAGACACAGG ATTCATGAAA GAGGCAGAAC 16920 AGGAAAGGGC CAAGTGCAGC TGGAACTACC AGACACCTGT AGTTACCTGG CTCTCAGCCT 16980 GGTGGTCAGG TCTATCACCA ACAGCCTAGG CAGATCTCTT CTCTTTGCTA CAGTCACCAC 17040 CCTCCCACAT TGTCCCTTGG AATTGGGTCA CCTTCAGGTT CTACTTTGAC CAAAGGTGAC 17100 TTAGCAGAAC CTCCTAAATC TGGCTGAGGT GGACCAAGGA TAGGGGGCTG GGGGATGTCT 17160





GCCCTGTTCA CAGCTATGCT ATGAGTAGGT ACCTCAATAC CTGCAGTTTC AAACATGTAC 18960 CCTAAAAGGT AAAGGCAGAC CTTCCAGAGG GCAGGAGGAC TTCAAAACAG ATCCTACCTG 19020 ACCCAGCCAC CTGCTTAGCA TCCCAAGTAC TAGCAATTCC TACCCTTCTG AGCACTGGGC 19080 AGCCTCTTCC CTAGGGAACT GGGCACAGTG TATCCTCCTT TCACCAGACT GGAATAGTAT 19140 GAATTGGCTT CAAAAGCAAC TAGAATCTAG GATGAAAACC AAAGCAACCA AGGCCCTGTT 19200 CCCCAGTGCT GTTCCCTGTG GCATCAGGAT TAACAGACCC ATCTGATATG GTTATGGTGA 19260 TTTTCTTCAA AAAAGATTCT GTGGAGTCCC CTGGCAGGTT CCTTGCAGTG AGTGACTGGC 19320 ACAGCTGCAA GGATATCACA GCCCTAGGAT GGGCTGTTGT CTGAGGAGAG CCACAGACAC 19380 GCCCACCTG CCCTGGGCTC CTTGTCAGCC TCACACAGCC TTCAGCTGCC TGTCCTCCCA 19440 CCCCTTAGGT CTCCCTTCTG CTCCCATTCC CAGACCAGCA TATCTGGATA GGCAGAGCAG 19500 TGATGGATGG TGGTTTAGTA TCTGGGTAAA GAAGACTCTG GTGCTTTGCC AATCCTGGAT 19560 CTCTAGACTA AAGGCTCATC CCACAAATCT GAGGAGGAGC TAGCTTCTCT GCTGGGCCAA 19620 ACCCGGGCTT CCAAGACCTC CTTTCACTGC CTCCTTCAGA ATCCTTAAGG AAGCTGTGGC 19680 TCGAGTACTG GGTTCTCTCA AGACACAGAG GTGGCTGAGA CACGGCCTCC CCAACCCTCG 19740 TGAGGAACAG CTTACCAGTC AGTAAGGAAA GTTTTTGCAG AGTGAACGTG CTTAGGAGGC 19800 AGGCACTGGA CTAGAAACTT CTATAACAGG CTTGCTCCAC CCTCAGGTTG GACATCATGT 19860 19920 TACTGAGAAC TCTGAGCCAT AGCAGTCCTG GGTTGCCCTA ACCTGTCTGA CAAATGGAAG TCTCAGGTCT CCATCTGAGG TGGTGCAGCC AGGCCGCCCT GGCCAGGACT TGAGCCACCT 19980 GTCCTCTGTT GCCTCCCAGT GGCTCTGTCA TCTTCCCACA GCACCAGCTG AGTCACTTCT 20040 CTTTGTGTTT GTTCACCCAG CACTGAGTCA GAGAACTGAT AGAACGTGTG TCCACACACC 20100 ACTCAGTGTG GCAGTTGGCA CCGAACACTA AGGGCACTGC TGGCAGAAGA GATGACAAGA 20160 AATAAACGAA GTACTCACTC ATCAGCTATC CAAGACACCT GCCTGCACTA TAGGCTAAAG 20220 CACAGGGCAC AGAGCAGCTC ACTGGCTTTT CCTCAGTGGC CTGTCAGGTT CACATGGAAG 20280 GAAGACAGAC ACAATCTCAC TCTGATTGGG GTCTCAAAAA GCTCAGAAGC AGGCAGTATG 20340 TTCCCAGGGG AAAATGGAGC AGGTTGTGGG TCCAGCATGG ATGAGAAAGT TAAGTATTAA 20400 TTAATGGTTG TAACCTGCCC TCCTGGGGAG AGAGGCTGAC ACCCTGCACA GTCCTACTTA 20460 GCAAAGAGCC TTGGAAAGGA CTTCAGTGGG CCCAGGATGG CAGTCCACCG GAAGCTGGAG 20520 CACAGCACAC TGGAGGTATG GTAAGAGGGA GCTGGTGCCA GGCAGAGGCA TCCCAGATGC 20580 ATACCGCAAC AGCCAGTGAG GATACCCACT GCACCACCAT GCCAGCTAGC CACTAAAGCA 20640

				• •	• • • • •	• • • • •
GCCAGTGAGG	GCAGTCCAGG	TGAGAGGAGG	AAGGCCTGAG	AGGAGAAAA	AAATATCCAA	20700
AATCCTGGGG	TGGGTGGTGT	CCCAAAACTG	AGGCAGCATA	. GGCACAGTGG	GAGCAGCAGA	20760
GACCTGCAGT	GGCTCCTGCT	GGGAATGGGG	CAGGCCTGTG	AAGGAGAGAG	GGCTGAGCCA	20820
TAGGGCACTG	GTGACTCAGT	GAGATGGAAA	GAGGGACCAA	GTGTAGAACA	GCTGGACCAT	20880
GAGAAGAGAG	CATGCAGGGC	AGTTCAAGAA	CCTTAGAAGA	GGCCATGTGG	GCAGAGTGGG	20940
GCTCCAGAAG	AGGGTATTGC	AGTCAATGGG	AGCTAGGAGC	CTGGAGCCAG	ATCTCCCTCT	21000
GTGAAGGTTA	TTGATTATCA	GTTTCTGAAG	GATACAAAAC	ATCCACTCTC	ACTACCTCCC	21060
CAAGACCAGC	AAAGGCACCA	ATGAGCTTGT	GTTCAGGGAT	CCATTGTGAG	GGGAAATGGG	21120
AAAATAAAGG	AGGACGTTAC	CCTGGTAGCT	GAGAGTGAGC	CAGCAGTCCC	TGTTAGACTG	21180
GAGAAAGGCA	GGTACGAGGC	CATCCACAAA	GAATGCTGAA	GCACCGAGCT	GCAGTACTGC	21240
ACAGCATCCA	ACAAGGCTGG	GCTGCTCTGG	GCTGGGGGTG	GAGAAGGATG	GCTACAGAAG	21300
TCAGTGTTGC	CACTGTAGTA	AATAAACTGA	CCTCTTCCCA	CACCAGCAGG	CAAGAGAGCG	21360
ATCATCGGAG	AGTCACCAGG	CCTGGTAGAA	TCTCCTGTGA	TAGGACCCCA	TGAGATGCAG	21420
CAGAGGGCTG	CTGCAGGATC	CAGTCAGCCC	TCAGGCCTTC	AGCAGCCAGG	CAGGAGATTG	21480
AAAACATCTT	CTCCGGGGCC	CTCCTGTCCC	CACATGAAAT	ACAAACTTGG	CAGCAGAGTT	21540
TCCCCAGTGA	GATCCCAGCC	AGGCTTCTCA	TGGGGAATCA	GCCTGCCAAG	TCCCTAGGGT	21600
ACTTGGGCTT	CTAGTCACTT	TGTGAGTCCT	ATCTGTAAAT	AAAGATAACC	AGGGAAACTT	21660
CCTTTTAAAA	GGAAAATAGG	TCCTATGGAG	AAAACAGATC	ACACAGAGAA	AATGAAGTTA	21720
TCACTGACAT	TTTCAAGGAA	ATGAGAGCCA	TGGAAAAACA	AGGACTAGAT	GGCTAGACAC	21780
CAAAGAAAGG	GCTGGTGATG	TAGCCCAGCC	AGTAAAGGTA	CCAGGTGCTA	AACCTGCCAA	21840
CACGGGTTCA	GTCCCAGGGC	TCATAGCAAG	AGCAGCCAAC	TGTGGTTGCT	ATGTAATGTC	21900
CATAAGGCGT	CTTTGGAGTG	TTCAAAGTAT	CTAAGCTCCC	ATGAAGGCCA	TCCAGCTGGC	21960
TGCTTGGCTA	ATATCCTTAA	ACATCCAAGG	TTCCAGAGAA	GGATATAGTT	ACAGTTAAAT	22020
CCCCCTGGCT	CACAACATCT	TAACTTATTT	GAAAAAAAA	ATATCTGAGC	ATGGCAGCTC	22080
ACACCTGAAA	TCTCAGCATT	TGGGAGCCTG	AGGCAGGAGG	GTTGCCATGC	ATTGGAGGCC	22140
AATCTGGGTT	ACACAGTAAA	TACTAATCAG	ACTACGTACA	AGACTATGTA	GATATACTAT	22200
GTAGCAAGAC	TGTCAGAAAG	GAAAAATAAA	CATTAAAGAG	GTAATTAGAG	TAAACGCCCA	22260
CCATTAACTG	TAATGGTATT	TAATAGTGTT	CAACCCTCAA	CCAAATGTCC	CTGGGAGGAG	22320
TTGGATTATT	TTATGTCTCA	TACACCTAAA	CAGTAGCATC	AGTGCGCTCA	GGATTGAGGA	22380



GCAGGCCAGC ACCACCAGGG GTGAGAGGCA TCCGATCTAG AAGATCCCTG CCTGAGGTAG 22440 CCGGTAAGTG AAGTGGCTCA GAGAAAGTCA AGTCACGGAC AGACTCCAAG ATTAGACTGA 22500 CACTAAGTGC ACTGAAAACA ACCCTATCTG ACAGTAAGGA ACGTATTGGG TATGAGTGGG 22560 GAAGCAAGTA CAAGAAAGAA AAGCCTTTCC CTGGTCTTTC ACCTGGCACA TCTGGCAACA 22620 GCAGTACATC CTAAGATAAA CACTGAGTGA GAATCTACAA ACTGCTCTGG GGCCATATTG 22680 AGAGGATGAG GAGATGGGAC ACATGAGTAG CCAGTTCACT CTTCAGTGGA AGGTTCTGGG 22740 GAGCTAAAGG TGGCTGCAGA TTCATTGCCT ACCCACCACC ACCACACCC CTGTTCTTGT 22800 CCTTCCTCTT GAATCAGAGC AGAGTCTTCA GCTGCTGAGC TCAGATACAG CGGAAGTGAT 22860 GTTGCACTGT CTCCGGCCAT GCTGAGAGTG CCACAGCAGA GCTGTGAGAA AGTTTGGGCT 22920 CCCTCGTACT CCAGCTCAGA GGCATCTTAG AGATGCATGC CCAACCCCCA CAGAACCACC 22980 CAGTGGTGGC CTTGTGGAGG AAACACAAAG TCTCCAGAAG ACCCCTTCCA AATTACACAT 23040 TTCTATCAGC TTTAAAAAAA AATGTTGGTT GTTCAGGGAT AGTTCATGAC ATAATATTAG 23100 CAGAAAATGT CAGTAAATAC AGCTGAAAAC TGGAAATGAA GGGCTGGAGA GATGGCTCAG 23160 CAGTTAAGAG CACTGACTGC ACTTCTGAAG GTCCTGAGTT CAAATCTCAG CAACCACATG 23220 GTGGCTTCAC AACCATCTGT AATGAGATCT GATGCCCTCT TCTGGTGTGT CTGAAGACAG 23280 CTAGTGTTCT TACATATAAT AATAAATAAA TCTTTGGGCC AGAGTGAGTG GGGCCAGAGC 23340 AAGTGGGGCT GGAGTGAGCA GAGGTCCTGA GTTCAATTCC CATCAACCAC ATGATGGCCC 23400 ACACCATCTG TTCAGCTACA GTCTACTCAT ATACATAAAA TAAATCTTAA TAAAAAACTG 23460 AAAAAGAAGA AATGGTTGTT TTCATTTGTC TGTTATTCTG AGAGGTGTGG TTTTTACAAA 23520 TAGTGGTAAC TATAAAAAAT TTAAAACCCA TGCAGATTGG GGGTGGACTA GGGAAATGGC 23580 TCAGTAAATC AAGTGCTTTC CACACACAGG AGATGCACTG GAGCTCTGAT CCTCTGAACT 23640 23700 CCTACACAAG CAGGCGGCCC TGGCAGCTGC CTGACATCCC CGCACTCAGA GGCCCTGGTG AACTGACTAG CTAGACTAGC GGGACCCGTG AGCTCTGGGC TCAGACAGAG ATCCTGACTA 23760 TAGAAAGTAG AAATCAACCA GGGAAGGGGT CTGCCTTCAA CTTTGGGATG CCACATTCAA 23820 23880 ACACACAC ACACTAAATA CCAAGAGGGG ACGTGGTTGC CTCCAAGATG GAAAATGCAT 23940 CTAGGAGCAT GAAGTGCTCT CCCATTTTGT TTTAATAAAC CTGCCAGATC CATTTGACAC 24000 TTTACATCTG TGTATAATTT CAATTTAAAA AACTAAAAGT AGGGGGGAAG GCTGTTTATA 24060 TTTAGCCAGA ATGGATCCAC AATTGGTCTA AAAGCTTTCC TGTACATTCA GCAAGGAGTG 24120

				•				•		••
		•	•	•		•	•	•	• •	• •
	•	•	•		•			• •		
•										
•	•	••	•	•		•	•	•	• •	••

TATTAAACAA TCCATTATTC TAGTAACTAA GATAAAATCC CTGCTGACAG GCACCCTGGT 24180 ATTCCCAGAC CATTAAAATG CTTCCATAAA GTCTGCTTAA AGACACAGGT AGCAGGCCAG 24240 GTGGTGACAC ATCCTGGCTG CCTCAGCAGA CCTTGCAGGT CTAGGTGTGG AGCCCAGAGT 24300 24360 GACGACACTG TAGGCAGCTT GCAGAAGAGC TGGCCAGGGG CCTTAAAGGA CATCAGCTAA 24420 AGGCCTCTGT GGACCGAAAG CACAGGCTTG AGGGATTATT TGGAGTCGGG GTTGGGATGA 24480 AAGGAATTGA CACAGATTAA AGAATCAACT CCACTCTGGT GGGTGCCAGA ACAAAGGTGA 24540 TGCTTTGTAT AACGATGAAG AAAGTTCTAG AACTAGGGGG CAGCTCCATG ATAGAACACC 24600 TGCTTAGCAG GTAAAAAGAG TCAGGTTCAG TCTTTGGCAC AACCCCCTTA AGAAGGAAGG 24660 TTCTAGAGAA AGGGGTGTTC TGGACCTGAG AAAATTAGCT TGAATTTGCA TATAAGTAAA 24720 TTATGTTTAT AAGTTGAAAC TCTTACCGTG GCCCTGGAGA GTGGCTCACT CAGTTAGTTA 24780 GCTGCTCTTC CAGAAGACTC AGGTTTGAGT CCAGTGACTC ACAGCTATCC ATAACTCCAG 24840 TCCCACAGAG ATCTGATAAC CTCTGGCCTC CTCAGGCACG CACCAGGCAC ACATGTGATA 24900 CACAGACATA CATACAGGCA TACCATGAAA ATAAATTTTA AAGAATTAAC TGTAACCAGG 24960 TCTGTTAGCA CATCCCTGTA ATCCCAGCTG CTCAAAGGGC TGAGGCAGTA GGAGAGCAAG 25020 TTCAAGTCTG GCTTTGGCTA CAGAGCCTGT GAGTTAAAGC CCAGGCAACT TAGCAAGACC 25080 CAGTCTCAAA ACAGAAATTA TAGGCAGGAG GTACCTGGAG CCATAGCTGA GGATGGGTAC 25140 TGGCCAGGCC TGTGTGAGTT CCCCAAGTTC TATTCTCATT CCTGAAAAAA AAAAAACAAC 25200 AAAAAAAAA ACATAAGTGG TCAGTTAAAC CTTAGGATAA GATAATCTCT TTGAACCTGC 25260 TCTGCCTTTT TGTGAGCTTT TATGATTATC AAGGGTTTCT TTCTCTAGTA TATAAAGCCA 25320 TCTTAGGGGG TAAGATCTAT TTAAGTCATT TATTTTACTT AAAACGGTCA TTTTACTCAA 25380 GCAGGTTCAT GAACTTCACT GTGTTCCACA GTGTTCCTAA ATTGTACAGT TCTGGAAAGC 25440 AGTTAGCCAA ATACCAAGAA AATGAATGCA GAATAGAGTG AGGAACAAAG GCGGCCCTTC 25500 AGCATATTT ACCTTAATAG ATTTTCCAGC TAATAAGACT GCTGCTGGAG GGAGAGTGTC 25560 CTCCCGGTGC TCCTGACACC AAGTCACAGA AGAAATTACC GAATGCGGCA CTGGACACCT 25620 AGGACTTTGC ATTCCTCCAT GCCCAGAGAA GCAGGTATCA CTCAGAAGGA TGACAGGGGC 25680 TGGGGAGGTG ACTCAGCAGA TAAGGCACTT CCACAAAAGC CTGATGACCT GAGTTCAATC 25740 CCCATCACCC ACTITITIT TITAAAGAGA GGAAGGAGAG AACTGACTGC AGTTGCCCTC 25800 TGACTTCCAT GTGCTCCCCA AGGCGAGCAA CACACCACAT CATACACATC ACAATAATAC 25860



					• •	•• ••	•
	ATTTTTAAAG	GATGACTTTG	AGCTACACCT	GCCAACTGTC	CCTGATGCTG	CCACCACTAC	25920
	AACTAGACAG	AGGAGGTCTT	GCCTGGTGGG	TAAGTGAACA	GTCAAGGGTG	CCCACGGAGA	25980
	GCCACTTCTG	CCAGGCCCAC	TCCTGAACTC	CTAGGTCCTC	ACGGGCTCAG	ACCCTCTTGC	26040
	CTCCGCTGAA	GCTGCAGAAG	GGACTCAGCT	GTGCACTGTC	TCCTCCCCCA	GGGACCATGG	26100
	GGCGTGGTGA	GGGAAAGGGG	ACTGTCTCTT	GCCTTGGTGG	TAGATCAGTC	TCCTTCCTGT	26160
	TCTCACACCA	GAGCCCAGGG	ATTGACTCAG	GTGATGAGAG	AGTGGAGAAA	GGATCTACAC	26220
	CCAGCCCCCC	TCTAAGACCC	CATAGCAGCC	CCAGGACATA	AGTACAGAAG	AGCTGGGCTG	26280
	GGCTATGCAT	TTGCTTTATA	CATTTGAGTC	AGGAAGGTGG	GCTTATGGTA	CACAGCTGAG	26340
	CAAGGAGGCA	GATTTAGCTC	ATCTTTATAA	GAGGTCTCTG	TAGGGGAGCA	GTCTTAGGCT	26400
	GCAGTTATCC	CAGAGGAGGA	AGCTGATAGC	TTCTACATGG	ACTGTTAAAA	TTTGCATTCA	26460
	GACCAGGGAA	AGGCTTTGCC	ACCCCTCTGA	GCTTCACTGG	GGAAGGCTTC	GCCACTCCAT	26520
	GGGCCTGATG	CGTTGGAATC	CATGACAGCT	CAGCCCATGT	CAACAACACA	CATTCACTTA	26580
	GGGTTTCATC	TGCTCCTTTC	ATGTAACACA	AGGCTGCTTC	TGCTACGTGT	GGGGATTTGG	26640
	AGAGTATATT	TCTTGCTGGA	AATGAATGAT	CAAAGCAAGG	CCCCACCTCC	TAGGCTCTAT	26700
	CAGGATAGAA	GGGTCACTAC	CAGAATGAGC	CACCTCCTCA	CTGACGGTTG	GCTCCACTTG	26760
	CAGGCCTTCC	AGGATTCCAA	GACTTGGTTC	TTTGTTCTGA	AGCTCAGGGT	ATAGCTTCCT	26820
	CTACCTCCAC	ACACAGCCCC	TAACCCTTCA	GTGCATAGTG	AACCACTAAG	ATCTCCCACT	26880
	ATGTCCCCAT	AGCAGCCCTG	GAGTACAGGT	CCTGTCTCTT	GCCCATTCTC	AGGTGAGAGA	26940
	ACCTAGGCTC	AGAGAGATGA	CACTTCAGAA	GATAATCAGA	AAATGGTGGA	GGTGATTGGG	27000
1	AGCTCAGATC	CAAAATGCAC	TGCATTTCTT	TATTAGATAT	TTTTAATTCT	AACGGTGTAC	27060
	CTGGGTGTTT	GGGCTGCATG	TGTGTCTGTG	CATATCACCG	CTGTGCCTGC	TGCCCACAGA	27120
	AGCCAGAAGA	GGGTGTTGGA	TTTCTTTCTT	TCAATTAGTA	CTTCTCAAAA	TTCAACTATT	27180
	CATGCATCAC	TTTAATGATT	TTTTTTTTT	TGCCATAGCC	ACATAATGGC	CTGTGGTCAT	27240
	ATTTATTTAA	TGTTTTTCAT	TAAACAAGCT	TAGGCCTTTC	CTTGAAATAA	TTAGAAAGGA	27300
	AAACTTACAG	TTACCAAAAA	ATAGAGGGCC	AGCTGGGGGT	TTAGCAAGAG	TTGGTACAGT	27360
	GTTCACCTCG	TATGCACAAA	GCCCTGGCTT	CCACCCCAG	TACCCAGAGC	TTGGGAGAGG	27420
	AAAGGCAGGA	TCAAGAGTTC	AAGGACATGG	CCAGGCATGG	TGGGGCATGC	CTTTAATCCC	27480
	AGAGGCAGAC	AGATCTATGT	GAGTTTGCAT	TCATCCTGGT	CTGCAAAGTG	AGTCTTGGAC	27540
	AGCCAGGGCT	CTGTTACATA	GAGAAACCCT	GTATCGAAAA	ATAAAAAAAC	AAACAAACAA	27600

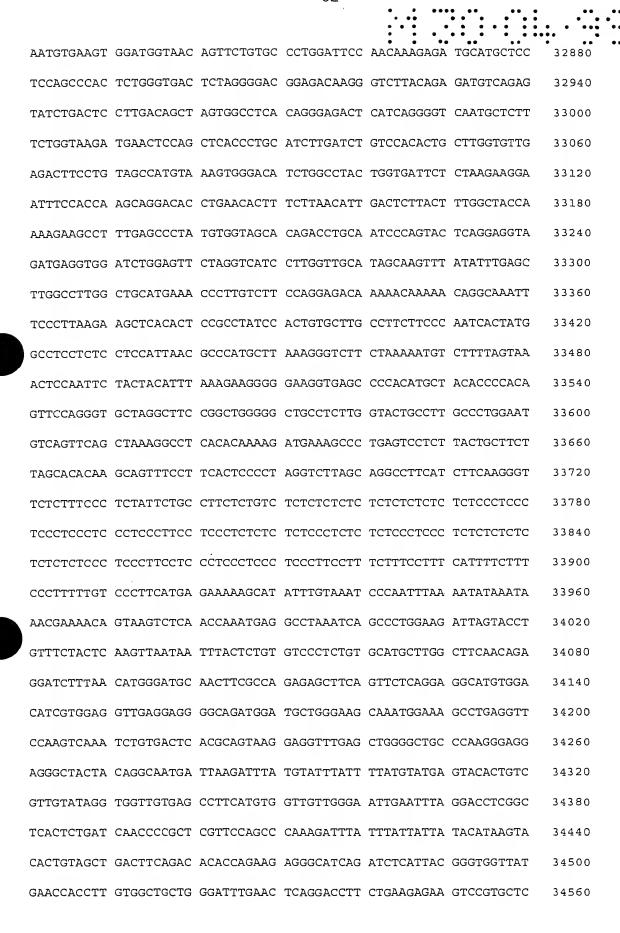
4							
•			••	••	•	••	
	•	•	• •	• 4	•		•
• 4	•	•	• •			• • •	•••
	•		0 0		••••	•	•
•	•		••	••	•	• •	••

CAACAGCAAA AGAGCTTAAG GTCATCTCTG GCTGTATAGC AAGTTTGAGC CCGGCTGGGC 27660 TATACAAGAC CATCTTAAGA GGGAGGAGGA AGGGGAAGAA AAAGAGGAAA CAAGAAAGGA 27720 GATAAAAGAA GGTGGGGGGA GTAACCAGAA CGCATTATAT AAATGCATGA AATTGTCAAA 27780 GAACTAAGTT AATTAAAAAG CAGGAAGACC ACCATCACCA GCCTCGAGTA GAAGGCAGCT 27840 GTGTATTCTA AGCCTGCAAA TAGCAGTGTG AGTCTTTGCT CCGGGGCTCT GCTTCAAAAG 27900 AGATGGTAAA GTTAGTACAA TGTTAGAGAA TTTCAGGAAC CAACTGCGAT CCTTTCCTCG 27960 ATATCATCAA AGGGGTGGAG AGAGAGACCA ACAACGCTCC ATAGCACAGG CCCATCACTC 28020 ATGTGCCTGA GAAGCTGGAG CCAAGGATCT GTCTCTTCAA GACTCCATCT CAATAATGGT 28080 TCAGTGACAT TTTATGCCCA TTGGTGATAG CTAAACTAGC CCCATTTCAC CTAAAAGCCC 28140 ACACCTGGCA CCGTAGTTTG TCCTGTCTTG CAAAAAATGC CGGTCAAGAT GGAGATAAGA 28200 ACCGTGGCAG GAACAGATGC ATCTGATCTC AGTCACACTG CCAACCTATT CCTTCCTCCT 28260 GAGGCAGCTC ATGCTGAGGA GTGCTGGCTA GCACCAGTGG TACACAGCTG AAGACCATGA 28320 CTCGCCTTCT CCCAGAATTC CCAGCAAGAG GCATTGAGCC CAATAAGTCC CCCCTCCAGC 28380 CATGACTAAT TTTTGACAGT GTCCATCTTC TGATAGCCCT TGAAGGTAAC TACAGCTTCT 28440 GTGAGTTTAT GATTGTGATG ACTGTGGCAT TGTCAAAGGA TGGCATTTGC AAGTCCTCTC 28500 TGCCTTCTGG CTTGCATTTT CTCTTCTTCC TCCCCCACCT TGTTCCCCAA GCCTTAGGAG 28560 AGTGGCATCT GTGTCTTGTT CAGAGCTGAG CACTCAGCCA CCATTTCTTC TCAGTGCCTG 28620 GGCCTCACAT GCAGTCCTTG GGCAGTGGTT GGTTGGTCCA GTAACAAATA GGCATGTCTT 28680 GCCTAGCAGG TCTTATCTAG CTCTGGTGGG TTTCCAAGCA TGTAGCAAGA AGAGTCTGCA 28740 CTGTTTTGGG AGTCTCTGGA GCATCCTGA CCAATGACTG ACATGGAAGT GCTCCAAACC 28800 TCCTGCTTCT GGGGTTTCTG TTTAGTAACC CACAGCCTCT AGGAACAGTG TTATCCAGAC 28860 ATGTAGGGTA TCTCTCTTCT AATGTGTGCG TGTGTGTGTG TGTGTGTGTG 28920 TATAATTGTG CTACAATATA GTAAGTTTAC ACACTTGTTT TGGTTAACCA CCCCCACCCC 28980 ATCCCGTCTC CCCACTTCTT TCTCTAATTA AATCTTTCCA CTCCAAAGAG CATTACTGCT 29040 ATTGCAGAGA ACATGGGTTT GCTTCCCAGA ACCCACTTGG CAGCTTACAG CCATAGTAAC 29100 TACAGTTCTG GGGAGTCCAG TACCCCCTTC TGGCCCCTGC CTGCACCAGA TACACACACA 29160 CACACACA CACACACA CACACACA CATATCATAC ACTTAGATAC CTGCAGGCAA 29220 GACATTTGTA CATATAAACT AAAAACTAAA TCTTAAACAA AAAAAAATT TCCACTCAAA 29280 GTCTTCACCC TCTCTGTTTT CACTTTATCT GTGTCTTGCT ATCCCTTCTC CCTTAAAGGG 29340



AAGAAGGACA GAGGGAGGA GGAGGGAGGA GAGGGAGAGA GAGAAAGAGA GAGACAGACT CCTAGTTTCC TGGCTTCCAC AAGTGCTCCA AGGTAAGCAT GCATAACTAA 29460 AGAATCAAAG CTAAGTAAGG GCTGGAGAGA TGGTTCAGTG GTTAAGAGCA ATGACTGCTC 29520 TTCCAAAGGT CCTGAGTTCA GTTCCCACAT GGTGGCTCAC AACCATCTGT ACTGAGATCT 29580 GGTGCCCTCT TCTGGCCTCC AGGTATACAT GCAGGAGAAA TGCTGTATAC ATGATAAATA 29640 AATATTTACA AAAAAAGAAT CAAAGCTAAG AGCCATATGT AAGGATGTAA CAGCATCTTT 29700 CTGGGCCTGA GCAACACTAT ATATATTTT CCAGTTCCAT ATGTTTACCT ATGAATAAAA 29760 TTCATAAGTA TATATGCTTT GTTAAAAATA ACAAAACATT TCAGGATAGC CAGGGCTACC 29820 29880 CCACAAGCAG TCCAATCAAT ACTGAAACGC TGGTTTTGCA AGCTACCGGG GTTTTAATCA 29940 TCTTAACGTT TCTTTCTCTT TCCATCTTTC CACTTCTTTC CTGCCCTTCT TCAGCTTGAG 30000 CTTTCCTCGC CACTGACGTC AGCCTTGTCC TCCTCACATC TCTCTTCCCA CTGCAGGCCT 30060 CATCCTCGAA CCTTCCTCT ACCCTTCTCA GGCTCCTCTC CCCTCACCAT ATCACCCACA 30120 GCATCACCCT TCTGCAGCCC AGTCAGGACC TTCCTGGTCC TCTAAAGTCA GCTGGGGGAG 30180 GGGCTTGCAG GCCTCAGGTT AGTCCTAGTT AAACAGAGCT AGCCTTTTCA GACAACTGAT 30240 CTCCTTCAAA AGACCCAACT ACTGCCTTCC GTTTCCCCGT AAGTTCAGAT GTTAACCTGT 30300 CCAGACCTTC AAAAGTCCTA CTGCCTCTGA GCTTGAGCTT TTTCAGTGTG GGTAATGGGG 30360 AATTTTGGAA CTGAAATTAA GTCTACACTT AACAAAGGAA GGAACTCTTC ATCTACAAAT 30420 30480 CTGGAATAAT TGCTTAGGTC TTCCCCCACC CCCACCCCCA CCCCACCCCT GGCCTGGTAG 30540 ATCCCCCTCT CCACATCCCT GTTTTCCTTG TTACTTCTCT TCAGATTTAG TTTTCCGTGA 30600 GGCAAGAGTG GAGAAGGGAG AGATGTACTA GCCTGTGCTC CTGTGTCACA CTCTTGCTAC 30660 TCAGTTCCAC TCTTAAAATT TCTGGTCCCA GAGGAATAGA GATGACCTCA CATGCAACCC 30720 TGCCTTGACT ACTTTTCTAT TGCTCTAAGG AGGCAACATG GCCACAGCAA CTTGTAAAAG 30780 CATTTAATTT GGGGTTGACA GTTTCTCAGA GGTTGAATCC ATGACCATCA TGGTGGGAGC 30840 ATACCCGGAG GCAGGCATGG TGGACAGGCA GTCGTGGGAT GGCTCTGGAG CTGTTGCAGA 30900 GCACTTATTT GCTGATTGAA AGCTCAAAGC CTACCCCCAG TGACACACCT CCTCCAACAG 30960 GGCCACACC CCTAATCCTT CTCAAACAGT TCCACCAAGT ATTCAAATAT ATGAGCCTAT 31020 AGGGGCCATT CTCATTCAAA CCCCACCCC ACCCCGTGG CCCTACTAAG GGCATCAGAT 31080

		81			
					•••••
AGGGCCTATG GAAAAGTTA	T AAACCCTCTC	C ACCACCACTC	TGGGTTCCAG	CAACCCAAGG	31140
CCACCATTTT CTACTCTTG	C TTAACCAACA	A CCACCCAGGA	TCTCTCAGCC	TCAGCCTGGA	31200
ATGAGGGAAC CCTCTTGTC	T CTTTTCATTC	C AACTCCGTAT	TCTTCCTTCA	TTCCACCCAT	31260
GGATGGAAAG ATTCACCCC	C TCCACTGTAG	AGTAACACAC	ACGTATGACA	AGCCACTTCA	31320
CTGCCCTGCA TCTTACTTC	T GCTCTGAAGI	TCTGTCAGCC	AAAACGTATT	GAGCACTGAA	31380
GACTGTCAGT TGCTGCTTT	G TGTGGTGGT1	CACAAGTTAAG	GTCCGACTGT	AGCTGTCTGC	31440
TTGCTGGAGA GACTGGGAA	C CAGTAGTTGC	TTAGCCCATG	GGGCTGGAGA	CCTCAGCAGT	31500
TCCAGTGTGG TTCTGAGGA	G AACCCATTCC	AGCAGCAGCA	GAGGTAGCCA	CAGGATAGCT	31560
TGACTCACAA GACTCATGA	A CTCAAGAAGA	GGAGAGATGA	ACTTGTAAGC	AGGGTATGTG	31620
AGCTCACACC TGAGCGGTG	A AGGCAAGCAG	GTAAGAAGAG	CTTCCCCTCG	GACCTTCTGT	31680
CTGGGCCATC TACACTCAG	TGGGCCTCCC	ACTTCATTTA	CTAGAAGCAA	GCAAATCCCT	31740
CTCAGGCGTG CTGAGGTTA	A CCTAATCGGC	ATAACGCCTC	ATAGGTGTAC	CCAGAGCTTG	31800
TCCCGTGATA CTAGATCCTC	G TCAGGTTGAA	AATGTTAACC	ATCTCAAGGG	TCGTACACAT	31860
TCCAAAAAGG CACTGTGTTC	GCTATTCTTG	GTTGTCAACT	TGACTACATC	TGGAATTAAC	31920
TAAAACCCAA GTGACTGAGT	ATGCCTGGGA	GGGAGATTTT	CTTAAGTCAT	TTGAAGTGGG	31980
AAGACCCACT TTTAATCCAC	AACTTCTAAG	GTGGGCAGAT	TCACCTTTAA	TCAGCCTATT	32040
TCAATGACAT GGAGGATGG	A AGTTTGTTCT	CTTTGCCTGC	TAGCCCTTGT	TGGCAAGTCC	32100
ATCACTTCAC TGAACCAAAC	CCTGTAAGGC	ATTCTTCCTT	TGTTTGTTGG	GACAGGGTTT	32160
CCTGTAGCCC TGGCTATCCT	GGTATTCAGT	CTGTAAACCA	GGCTGGCCTT	GAACTCAGAG	32220
ATCCAAGTGT CTCTGCTTCC	CAAGTGCTGG	GATCAAAGGT	CTGAACCACT	AATAAATTGT	32280
GTGTGTGTGT GTGTGTGTGT	GTGTGTGTGT	GTGTGTGTGT	ACACATATAT	ATGAGAGGGA	32340
GTGAGAGAGA GAGTCATTCT	GTAAATTCTG	TTCCTCTGAG	AACCCTGACT .	AATAAAGCTG	32400
CAGACTGCTT AGTATCCTTT	TTGTTCTCTT	TGGGGACACA	CACAAATGAG '	TGAACGGACT	32460
ACAGTGGGCA ACATTCTTCT	ATGTCTGGTG	GCTGCCCTGG	GGCTGTTTAG '	ICCACCCTTG	32520
TGTGAGGACT CTTTTGCTCT	CAAGTGCTGG	CATCTGACCT	GTGCCCTTTT	AAATCTGTTG	32580
CTAATTTTGT CTCTGGGGTT	CCAAGTAGAG	ACTTTTCAGT	GATCTTTCCT (	CATGATGAAA	32640
ATGGGTGATC TGTTATTGGA	AGTCCTTGGC	CTAAGCAAGC	TCTGATTTAA 1	ГСТААСТАТА	32700
TCATGTGCTC TTCTAATCTA	TTGCTCCGGG	TCCCTGAGCA	TTGCTGTACT (	CATTCATGGG	32760
TCATTTTGTC ATTAATCTGG	CTCAATCCAT	GTTCACAATG .	ATGATTTGAT A	AAAGGCTGAA	32820



•. •.			
: :	ATATGAAATA	•	
acataggagg	<b>ጥ</b> ስጥል ልርርርር ር ል	34680	

TTACCCACTG AGCCATCTCA CCACCCCCTT AAATTGTTAT AACTTTACCA TCTAAATGGG GAGGGGTGAC CAGTCTCCGC ACATAGGAGG TATAAGGGCA GGAAGATCAG ATCTTAAAGG TCAGCCTACA TGAGACCCTG TCTCATAAAA ACCAAGTAAT 34740 TAATAATAGC AATTAATAAT TAATAATAAT AGGACAGCAG TAGCACTATT TGGTTGCTGG 34800 GGATACAGCT CTAGTAGAAC ACTTAGCCAA AGGGTCCTAA ATTCAATGTT GAGGACAGCC 34860 AAAAATAAAA TAAAAAGTTC CATGTTGTTC CCCCACACAC ACTTTTTTT TTTTTTGAAT 34920 GACTCTCACT ATGTAGCCCT GCCTGGTCTG CAATGTACTA TGTAGCCTAG GCTAGCCTCA 34980 TACTCAAAAG AGGGCTAGCC TGCCACTACC TCTGCCTCTA GAGTACTAGA ATTATCAGCA 35040 TGCTCAGGCA CACTGGGTCT TGTTTGTTTT TTTGAGACAA GATCTCATGA ATCCCCCACT 35100 GGCCTCAGAT TCTCCATGTA GTCAACGATA ATCTTGAATT TATACTGGAA AATGGTAGCA 35160 ATCTGGAGAG TAACAAGACA GGAGCTGACT GTGTGTATGT AGCCCAGGAT GACCTTGAAG 35220 CCTGCCTTGG CCTACAGAGC GCTGGGACTA TAGGGGTATC CCACTGTGCT TGCCTGCCTC 35280 TATGTAAAGG TGGAACGAAT TTCCCCTGTG CCTGTGGACC ACGTTTCTCT GACCCACTCA 35340 TCCACCAGTG GGCGTTTGGC TTGACCCCAC ATCTCTTGGC CACTGGGGAT GATCTGAACC 35400 CAGTGCATTC TTCTCAAAAT ACACTGAGGT GGGATCATTG GATCACAGAC GTTCTTAGAG 35460 CCTAGCCTAC CCCCTGGGGC TACAGGAAGC TCACAGTTTC TGTTGGTTGA TTGGTTGGTT 35520 TGCCCCTCCC CAAACCCCTG CCACCTCCCC CCAACCTGGG TTTCTCTCTG TGGCTCTCTT 35580 GATGTCTTCA AACTCACTCT GTAAACCAGG CTGACCCTGA CCTCAGAGCT CTGCCTGTCT 35640 CTGCCTCCCT AGTGTTGGGA TTAAAGACAT GTACCATCGG CTATACCTAC AGACGTGCTC 35700 AAGGTATGTA CAGAGCACTC ACCCTGGCAT CCCTTCACCT GCCTAAGAGA CTAAGGATCA 35760 GAAGTAAACC CTACCTGCTT CTCTGGAAGA TTCAGGTTTT CCTCAGGGTA CTGCAGCCTC 35820 TCAACCTAGC ATGGTCTGGG CCTTATCCTT ACGAATGTAC ACTCAAACAC AAAGACAAGG 35880 CTCTCCCAGC CTGCCCTAAT AACTTTTTC ACCAAACAGG TCATGAGTCA ATGGTGCCCC 35940 GATATTGTCT AGGCAATAGT CATTCTGGGA CTACAGGCCT TGGTACCCAA CATGACTCCC 36000 TCAAAGCCAA GATTGTGAGC ATGTCACTGA GGCCACTCTG TGAGCTTGTT TCCATGTCAA 36060 CGGAGCTCAT GATGTCAGAA GGCTGAATCC AGACCCTGCA CCCAGGCTGT GTGTTTCCAG 36120 CTCCACCCA GAGCATATCC CAGTCCAGCT GGCTCTTTGG AACCATTAAA GAGTGATAGG 36180 TGCTGACTAT GTGTGCAGAG AGTGATCCTA GCAGCACAGG ACACAAATCC TCACCCTGGG 36240 GAAAGCAGCC TTCAACCTCT CACCCTTAAG GGGAAGGGCA ACCATGGAAC AGCATCTGTC 36300

				• • • •	• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •	•
AGCCCTCCCT	CACAACCCCC	CAGGCTGGCC	TAGCCACACC	CTGCCACTTC	TATCCAGGCA	36360
GCAGGGCTTC	CTTTCCAGAG	CAGGGGGGGT	GGGGTCAGGG	AGGAGCCTGG	GGATTAGGGA	36420
GGGACACTGA	GTTCTTCAAG	CAAGAACTGT	TCCCCATCTA	AGGCCATCCC	CTCCTCCAGC	36480
CCCAGCTATG	CAGGGAGCCT	GGCTGCTGCT	GCTGCTGGGC	CTCAGGCTTC	AGCTGTCCTT	36540
TGGTGTCATT	CCAGGTAAGG	AGGCTCCCCT	AACTGCTTGT	CCCCACTCAC	AAGCACAGCC	36600
TTCCACTGAC	ACCTGCCTCC	GGTCTCCCCC	TTGGCCAGTG	GAGGAGAAGA	ACTCGGCCTT	36660
CTGGAATCAA	AAGGCGAAGA	AGGCCCTGGA	TGTTGCCAAA	AAGCTGCAGC	CCATTCAGAC	36720
ATCAGCCAGG	AACCTCATCA	TCTTCCTGGG	AGACAGTGAG	TGTGTGAGCA	CGGCCTGGCC	36780
ACCCTGGGGC	CCCCTGAGCT	CCAGGCATCC	ATTGATGTGT	CCAGGAAAGC	CTGGTGTTCA	36840
GATCGAACCA	GATTCTGTTT	TTGTAGGGTT	GGGGGTGCCC	ACGGTGACAG	CCACCAGGAT	36900
С						36901

#### (2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 7:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
  - (A) LÄNGE: 13330 Basenpaare
  - (B) ART: Nucleotid
  - (C) STRANGFORM: Doppelstrang
  - (D) TOPOLOGIE: linear
- (ii) ART DES MOLEKÜLS: Genom-DNA
- (iii) HYPOTHETISCH: NEIN
- (iv) ANTISENSE: NEIN
- (vi) URSPRÜNLICHE HERKUNFT:
  - (A) ORGANISMUS: Homo sapiens

### (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 7:

GATCCACCGC GCCTTCCCCG AGCAGGCCCT GCTGCGCCGG CACCCCCGC CCCAAACAAG 60

GATGCTCAGT GACCTGGTGG AATTCTGCGA CCAGATGGGG CTGCCCGTGG ACTTCAGCTC 120

CGCAGGAGCC CTCAATGTGA GTGGTGGGCA GGATTCGGGG GAGGCCCTGC TTGGGGGAAA 180

GAAGAGAAAG ACCTGGAAGG TGGGGTGGTC CAGCGGCCTC TGCTTCCCCC CAGAGTCCCT 240

CCCCTTCAGC CAGGTCTCTC CTGTAGGGAA GGAGGCCCTG GGAGAAAGGG CCCCTCTGAG 300

TCACAGGGGC CCTGACAGTG GGACCTGCCC CTTCACCAGG ACTGTGCCAA GCGGGGGGAC 360

CCTGGAGGCC TAGCAGAGGG CAGGGGTCCT GTGGCCAGAA AGGGCTGGTC TTGGGCCCAG 420

AGGCTTTCAG AGTCGGGGCT GGAATTGTAG GAATCCCGGG AATGTTCGTG GTGGGTAG TCAGGTGCTC CCTGCCTGGG GCAAAGCTAA GAAACCCAGG GCCTTGGCTG TGGTCCTGGA 540 GGAGGGAGAC ATCTCACCCA GGCCCAACCC TGGGAGGGGA AGGCAGGTGC CCCAGGCCAG 600 AGAGCTGGAG CCCAGTGAGT CCAGGCCAGC CAGCAAAAAC ATGGAAGTGT GGGCCACAGG 660 GTGTGGGCGG CTGCCCCCTC TCCCCACCCA TCCCCTCTGA GCAGGGCTGA GCCCCACAGG 720 CAACTCCTCC CCCCAGAGCC GGGCATGAGG TGCTCAGCGG ATGACAGGGC CCAGAGTCTC 780 TGCCCGAGCT GGACCACACG TCACATAGGT TTCTGGGATT TGCTTCTAGA AAAGCCTGAC 840 CCAAACATTT GGAGATGACA AGTACTCACT GGCCCGCAAG GAGGTGCTCA CCAACATGTG 900 960 CTCCCGGCCC ATGCAGGTAA GGAGGGCCCA GCCCCGGCCT CCCCTGCTCC CAGGAGCACA CTAGCCCCAG ACCTGTGACC TCCACGTGCA AGCACAGGCC CCCACCGTTC CTGCCTGCTC 1020 TGGACATGGC TGGGTGGACG GGGGCTGCTC CTCCTCTGCC AGAGGGTGGG AGAGGAGGCC 1080 GACCCCAGGC AGCACCTAGG AGGGGGCACC CTGAGCCTCT TGAGTTTGAG CCGCTGTCTC 1140 CTGCTCACAC TCGCTCAAGG ACAGAGTGCC CTGGAGCTGA GGGGCTACTG AGACCTCCTG 1200 TCAGGCTGGG GTCCTGGAGG AGAGACAGGG TCCCATGTGG TTTCCTGTCC CAGGGAACAC 1260 TCCGCAGCCT CCATCCCCAC ATGTGGAGTC CAGAACTAGC TGTCAGCCTC TGGCCAGTGT 1320 GGGAAGAAG CGGACTTGGC CGGGGGCCTA GGCCTGGGCC TGCAGGGAGG TGGCAGCCTG 1380 TGGGGTGGAC AGCTGGGCTT GCTCTGGGAT GCCTGTCACA GCGCCCCAGG CTGAGCTTCC 1440 CCCATGCAGG GCCCGAGCAT CCTGGGACCA GGACCCCAGA GGACCCTCGG GTCAGCGGGA 1500 GCAGTGGATG CTGATGGGTC GGCTCTGGGT CCCACCCGG CCCAGGGGCA GAGACAGGCT 1560 GTATTTTAGG GGCTCGGTCA CTCGGCAGAT TCAATCTGTT CACAAGAACT GATGGCTTCA 1620 GCTGACCTCA GTGGATTTAT TTTCTGACAC TTCAAGCTCT GCTGGGTTTG AAGCCATCAG 1680 GGCCTGCTTG GGCCTGGTCA CCGTGACCTG CCCCCAGTCA CAAGTGTCTG CCCAGCCAAG 1740 CACCTGTGGC ACCCACAGCG GAGAGGGGCT GGGCCGTGCC CACTGGGCTC TCTCTGTTCT 1800 ACACTGCAGC GGCTCTAGGC CTGGCAGAGA AGGCACAGCA GCCCCTGAGT CCCAGAACTG 1860 CCTCTGGCTC TGCCCTGCTG GGGCCCCTCC CATGTCCCTG CCTCTGACGC CATCACCTCC 1920 AAGGAGGTAC AAGCCAAGCT GGAGCTCCAG AGATCGGAGC CGCTCCGGAG TTAGCCAGAG 1980 CCCGAAAAGC CTGCATTCTC CTGGCTCGCC TCCCAGGGAG CTCAGAGGTG CCCTTGCCCG 2040 GGAATCCGAT GGCAGAGAGT TACCAGGTCT GCGGTGCTCC TGTTCCTCAG CCCCGGGAAC 2100 TGGGGTGGGG ACAGGGCAGG GCAGCAGCAG AGAGCACAGA AAGGTGTGAG GGGGCACACA 2160

GTCCCCAGTG AGCATCTGCA TCAGGACACC AGGGCTGTCC GAGGGCTGTC CCAGGGATGG CTGGGCCTGT GGGAAAGCCA TGGTCCCCAC CCATCCCACC CGACCCTGAG CCACCTCCAC 2280 CAGCCAAGAG GGGCCAGGGC CCTTCATCAA CCTCACCCAG GTCATCTGGG GAACTGGGCC 2340 ACCACTGAGA ACAAAGCCCA GACATGTCTG GGAGTGGAGG CTGTGCCCAC CTCCCCCAGA 2400 GACTTGCCCC CGACTTAACC CAGGGCCCAG CAGGGGCTGG AAGGGAAGTG GAGTTAGGGA 2460 GCGGAGCAGG TCACCATCAG CTGCGCCCTG GATTCCAGGG CCCGTGTGCA CAGAGTAACG 2520 GGAGCCGGCT GTCTGTCTGG CCAAGGGCAC AGGAGGGTGA GTGTGTACAG CAGCCAGGGA 2580 GCAAGGGAGC CAGAGAGACA TACAGGCGTG ACCTTGGACC TCTGCGAGGA ACCCGTTCAC 2640 TCGCTCCCAG GCAGTAGCAC TGGCCCTGAC ACCCAGCCCT GAAAGCTCGG GGACTGCAGG 2700 ACAAACAGCT TCAGGGGCTG TGGCCCCAGC TGGGACGGGC TATGCGCTGG TCCCTAGAGA 2760 CTCTCGGTAT CTCCCCTGC CCCAGTCCTG CCTCCTGCCC AGCACAAGGG CCTTTGGAAC 2820 TCAGCCCTCT GTGTCTCAGC CCCCGGGAGG GTCAGGTGTC AGAGACGAGA AGGGCCGAGG 2880 CTGGCAGGCC GGAAACTGCC TCCCTTGACT GCTGTGGGGT GGAGTATTGG CGAGCACAGA 2940 GGTGCCCGGG TGAAGCGTGG CTTCAGCTGG GCGGGATCAG TGCCAGAGGG GATGAGGACG 3000 GCCCGACCA AAGGTGGGCC TAGGCTGGAG AGGAAGCTCC AAGAGCCTGA GGCCCGTATT 3060 GCACAGGGCA GGGGATCGCA TCCTGGGCTT TCTCTCCCTC CTCCCACTCT GGCCAGATGG 3120 GAGGATGGAC GTTGCCTCCT TGAACAAAGA CCCACAGGCT CCTTGGCTTC TGCTTGTCTC 3180 TCCAGCAGAC AGCGTCTGCA GCCCCTGGTC CAACAAAACC GCAGGCGGCC TCCTCCTCTT 3240 CCTCCTCCTC ATTGTCCTCC TCGACCACCA CCACCTCCTC CTTCCACCAC CTCCTCCTTC 3300 TCCTCCTCCG CTGTCGCCTC CTCCTCGTCC TCCTCCTCCT CCTCCTCGTC AGCAGTCGCA 3360 GCCTCCTCGT CCTCCTCCTC CTCATCCGCA GTCGCCTCCT CCTCCTCCTC TGCCTCCACC 3420 TCTGCCATCG CCACGTCCTC CTCCTCCTCC CCCACCCCCC GCCGCTACCT TTCTTTCTTC 3480 TTCCTTCTTC CTGGGCGAGA GTAGCAGCCC CGGCCCCATG CTGGGGAAGG GTAGGCCAGA 3540 3600 AGCTCGTGCC CCCTACCCTG ACAGCATCCT GGGGGTTCCT GGCTCCCTGG TCCTCAGCAG 3660 GGTGGGCTTG TCCAGGCCAT TCTCAGTGCT GCCACCTTGA GGGCATCTGG GAGGCCCAGG 3720 CAGGCCAGAT TTGTCTCCTG GAAAGGACAT GGGTACCCCT GGGCTCTGCC CAGCCTCCTG 3780 GCCTCCCCT GGGGCCCCTT GTGCAGCAAG GGCCCTGGCC CCAGTCCTCC CTGGCGTCAC 3840 TCAGCAACCA GCAGCCCATT AGGTCTGTCC ACACATCGCT GCCGACGGTG AGGCTGTGGG 3900

					• ••		• • • •
	TGGTGCCAGC	CTTCCAGGCC	TGGCTGGGCA	GCTCTGGGCT	TGTCAGGCTC	TGACCCATCC	3960
	CGTCCCGCAG	ATGGCACTGT	ACTTCTGCTC	GGGGCTGCTG	CAGGACCCAG	CGCAGTTCCG	4020
	GCACTACGCG	CTCAATGTGC	CCCTGTACAC	ACACTTCACC	TCGCCCATCC	GCCGCTTTGC	4080
	CGACGTCCTG	GTGCACCGCC	TCCTGGCTGC	CGCGTTAGGT	GAGGGGTGCA	GTCGGGGTCA	4140
	GGGCAGACCT	GGGCCAGCTC	AGGGCTGCCC	ACCCCCACAG	TGGGTGCTCA	GTGGCCCAAG	4200
	ACCATTCTGC	CGTGACAGCG	GAGGTCCAAG	GGTCGGGCGA	CCCAAGTGCA	GGGGAGCCTG	4260
	GCCTGGAAAC	TCTCCCTACG	GGCCGGTGCT	GCAGAAGCTG	CATGGAGCCC	ACAGCCAGCC	4320
	CTGGACACAG	CCGGGAGGAG	GGCGCTGACC	TCGAAGGGCC	GCTTTCTGCT	GCCCTGGGAG	4380
	CTGGGTGCTT	GGGGTCCTAA	TCTGTCGGCG	GGGGTGCAGC	GCCATGCAGC	CCATCCCCCA	4440
	GCCATAGCTC	TTCCCAGCCC	CCCAGGCTCC	CACTCTCATG	CCTCACCCC	TCTTCCCAGG	4,500
	CTATAGGGAG	CGACTAGACA	TGGCGCCCGA	TACCCTGCAG	AAACAGGCGG	ACCACTGTAA	4560
	CGACCGCCGC	ATGGCGTCCA	AGCGCGTGCA	GGAGCTCAGT	ACCAGTCTCT	TCTTTGCTGT	4620
	TCTGGTCAAG	GTGAGCCCTC	CAGCCTGGTG	CCCCTCACCT	CCCTCTGGCT	CCCGACCCTC	4680
	CTGGGCACCT	GCTCACCAGG	AGGCCTCGAG	GAGCCCAGGG	CAGTGCCAGG	AGGTGCCATG	4740
	GCTGCAGCAC	TGTCCCTGCA	GGAGAGTGGC	CCCCTGGAGT	CAGAAGCCAT	GGTGATGGGC	4800
	ATCCTGAAGC	AAGCCTTCGA	CGTGCTGGTG	CTGCGCTACG	GCGTGCAGAA	GCGCATCTAC	4860
	TGCAACGTGA	GTGCCCTGGG	AGAGCCCGGG	GGCGGGCAGG	GCAGCCCAAG	CCATCCCGCA	4920
	CTGGAGGGGC	ACAGGCTGTG	AŢGGGTCACA	CTCCACCCCT	CGCTCCCCA	GCCCTAGCAC	4980
	AAAGCCCACC	TGATGGGCCT	TGCTGAGACG	CCCAGCTCTC	CCACCTGGGA	TGGTGGCTCC	5040
1	AGGCCCAGGG	TCAGGCCTGG	CCCCCTTCCC	CAAGGACCCA	GGAACCAGAG	AGCAGGCCCC	5100
	TCCATGGCCA	GTACAGCTCG	GCAGGGTGTG	CAGGCTTTGG	GGACTGTGTT	TATAGGAACG	5160
	TGAAGGAATG	AAAGGCCAGC	GAATGGTCCG	TGGCCGCTTT	GGAAACTGTG	TCCCCTGAAG	5220
	ACAAGGAAGA	GAGCTGTCCC	TGGCTCGGCT	CCTGCCCTGA	GTGACTGTTG	ACTCACAGTT	5280
	CTCTCTCCAA	GGGGACATGG	GCCTGTCCTA	ATGCTGCCTT	AGGGGCTTGG	CTCCAGCTGG	5340
	CCCTGGGGTC	TGCAGGTCAC	CACCTGCCTC	TGTGCCTGGC	TTTGAATTTC	CTAACATCCA	5400
	GAGTGCCCTG	GGAGTACAGT	GTCCAGCCCG	TTGTGTGCAG	TAAACGTGGT	GTTCATAACC	5460
	GGGAGCTGGG	CAGAAGAGGA	ACGACAGAGT	CCCCTGCGG	ACCCTGGGGG	CTCTGTATCC	5520
	TGAAGTTCAA	GCCTAGCTCA	CCCTGCTGTG	GGCCCAGCCC	TGCCTGCACT	GACAGATGGC	5580
	ACCAGCAGGG	GGCGCAGCGC	TCCGCCGCCA	CAGTTCTCTG	TCCCCACCTC	AGTGCAGTCA	5640

GCCCTGGACC CCCCACCACT TGCCCCCCAT AGCACACAGA GCCACGGGGG TTCCCAGA CCACCCTGG CCCTTGGTCA CTCTCACCTG CTGCCTCAGC TGAAGGTGGC CTGGCAGGGC 5760 CTCCCTGAAG CTCCCTCCAG CCAGGCAAGG GTGGGCCAGG GCCGAGGGCT GAGGGCCGCC TCCAAGCATT GAAGCCCTCC AGGGTGGAAG GGCAGGCAGC AGCATCCAGA GCTGAGGCCT 5880 GAGGCTTGGT GTTTGCACTC CAGGCACTGG CCCTGCGGTC CCACCACTTC CAGAAGGTGG 5940 GCAAGAAGCC GGAACTCACG CTGGTCTGGG AGCCTGAGGA CATGGAGCAG GAGCCAGCAC 6000 AGCAGGTCAG AACCCCTCTG TGTCCCAGCC CCCTAAGTCC TGATGACCCC TCTCCTGCCT 6060 CCTGCGGTGC CCCTCATTCC TTCATCTGTG TCCCCTGGGC TCCCCCAGCA CTGCAGCCTC 6120 CCGGGTGGGG TTTTAGGGCC CTCCCAGCTC ACCCAGACCC CCTCCTGTGG GTCCTGCTTT 6180 6240 CTGGCACCAC CTTCCCTTCC TTGGGGGCAA CCACAGTGGA GAGAGGAGGG GCTCTGCCTG TCCCGCTAAT GCAGGGGTGC TGGCCTTCTA GGGTCCTTTA GAGAACCTGA TGAAAGCTAT 6300 GAGTTTACAC CCAAGAAATT GTCTGGAACC GTTTTCACCA ACAGTGTGCC CTGAACGCGG 6360 ACCCAGGCCC TCAGGTTGTG TTTCATAAGC CTTGGGAGCG CTCAGGATGC ATCTGACTCC 6420 CCAACTCTGC CCTGACCCAG GGCATTCTTC CTGGAGGGGG CCCCCATTAC AGACAGGCGA 6480 GCAGAGGCTT CCAGAGGCCG AAGGAGGGGC CAGGGGTCCT GCTGCAGGGA TGGAGGCAGA 6540 GCTGCGCCTC GACATCAGGC CCTGCCATCC TTGTCCCCTC ACGGCTGGGC TCTGCACAGG 6600 TCATCACCAT CTTCAGCCTG GTGGAGGTGG TCCTGCAGGC AGAGTCCACA GCCCTCAAGT 6660 ACAGCGCCAT CCTGAAGCGG CCAGGCACCC AGGGCCACCT GGGCCCTGAG AAGGAGGAGG 6720 AGGAGTCTGA CGGTGAGCCC GAGGACTCAA GCACCAGCTG AGCTCCACCA GCCGCCTGCC 6780 CCGCCTGCCC CGCCTGCCTG TCCCGCCACA CTGGCTTTAG GACCTGTTGA CACGGAGGGG 6840 GGTTTTTAAT TTGGTTTTTA ACAACTCAGG GGTTTGTTTT TATTTTTATT TAATTTTTGC 6900 AGCTCAACTT TTAAACAAAC TGCAGGGGAG AGGGTGGGGC TGGAAGGAAG GCTGAGGCCT 6960 GGTCAGCAGT GACCCCAGCA GAGCAGGCCC CAGTCCTCCT GGGAGGCTGG CCCCCTTTT 7020 TTCTGGGCCC TACTGCCCTC CTCTGCCCAG GAAATGGGGG GGTTTCAGCA ACTCAGTGTC 7080 ACAGAATAAA ATCAAGTGTG GAGTGCCATC TGGTGTGTAG GGCGCCTCTG GGAAGCCTGG 7140 GCAGCAGAAT GCCCCTTGCA CCCAGGGCAA GGGACCCAGT TCAGGCTTCA CCCCTCGCTG 7200 CTGAGCCGAT GTCAACACCT GGAACTTTCC TGTCAGTTCC AACACGATTC AGAGCTGGCT 7260 GCCTGGCAGA TGATTGATAC TGGAGTCTCA TTCTGCCTGA TTAAAAATGG AATTAGTATG 7320 CAACACTGAG AGCGCCCCCA TCACCCTGAC GAATGTGACT GTGTCTGACG AATGTGACTG 7380

				• • •		• • •
TGTCCAACCC	TGCCCCCACT	TCCTCTCTGC	ACCAGCTCCG	CAGGGCCTGG	TGGGAGTCAT	7440
GGGTCCTGTG	ATACCCCCTC	CCCTCAGTTC	CTCAAGCAGC	ACTCTGTGAG	GTCCTGTGCC	7500
CAGCTCTGGT	GTGAGTGGGT	GCCCCGGCAG	CACCAAGGGA	GCCTGGACAG	AGGAGCCGGC	7560
CTGGGCCTGG	GGGAGGGGAG	GAGGGCCCTC	CAGTGCCTTC	CAAACCAGGA	GGGGAAACTG	7620
GCTGCTGGTG	ACACAGCCTG	GGTGACACGG	ATCCCACCTG	CCTCAGTCCC	GAGCAGAGCT	7680
GGCTGGCCAC	TGGGCAGTCC	CTTCCCCAGC	CAGCCTGACC	CCAGCCTGTA	CTCCTTCCCC	7740
CTCCGTGGGG	GAAGCTCCGT	GGCTTGGCGT	CCCCGAGAGC	TGCCAGAAAC	TAGGATGAAA	7800
GCCATGGTGA	GCACGGCCTC	TGTTCCCCTG	CACCATTTCC	TGGGGTGTCC	GGATTAACAA	7860
GCTCATTTGA	TCTGGTTACA	GTGAATTTTC	TTCAAAGAAA	CACTCAATAG	GGTCCCTTGT	7920
CAGAGTGCCT	CGCAGCGACA	GTGACTGGGT	ACTGCTGCCT	TTGTCCTGCC	ACCGTCAGAC	7980
GGGGCTGGCT	ATGGGAGGCA	ACCAAAGACA	TCCCGCACCT	GCCCTGGGAG	CCTTTCCCTC	8040
CTCCAGGGCT	CAGCCACCTC	AGGCGGCCTT	CCGTCTGTGT	GTCCTGCCAC	CCCCGAGATG	8100
TCCCAGAGGC	CACGGTCACC	CCATCTGTTC	CTGTCCCCAG	AACCTTCTCC	TGGAGCCAAG	8160
TATCTGCAGG	GACAGACAGG	CGAGCGTCTG	GGGGTTTGGT	GTTGGGGTGG	AGAAGGCTGT	8220
GGGGTGCTGC	CCCAGCCCAG	GCAGCCTGAC	TGTGAGAGCC	CCAAACAGGA	GAGCCCCAAA	8280
CAGGAAGGAC	CAGGGCCCTT	CCCCTCCCCT	CCATGCTGCC	CACCCTCTGA	GGAGCAGTGG	8340
CCAAGTTCCT	CTCTGGGCTT	CTCGGGCCAG	GCTGACCCTG	TCCCCCAGGG	CCTCCCACGA	8400
AGCATGGGAG	CTGTTCCCTC	AÇAGGCAGCA	CAGACCCGGA	CGGACACCTG	TCCCTATGTC	8460
CCAGCGCCCC	CAGGCCCCAG	TGAGGAGTAG	CCAGGGGGGT	GAACAAGGGG	GTTCCTGCTG	8520
CCTGGGCTTG	TTTGGGAAGC	AGATGCTGGG	CTCAGAGTTT	CTTCAGAGAG	CCTCACCTTC	8580
CGTGCTGGCC	CCAGAGCATG	GCGGGTCCCT	GGAGCTGTGG	AGGCCATGGC	AGCCCCAGCC	8640
CACCCCACCC	CATCTGGGGA	AGTGGAAACC	GTATCCACGA	GGGTCAGGTC	AGGTCTCTGC	8700
CTCCAGTGAC	CTGGCAAGGT	TGTGCCCAGC	CAGGACCTGG	GCTCAGGCCC	AGGCAGCCGC	8760
CACACCCTAC	CCAGAGCTCA	GAGAAGGCAG	CCCAGCCTTC	TCCCCACACC	AGTCACACCG	8820
AGCCCCGCGT	CTGCATTCAC	TCCTTTAAGG	AACATGGTTG	ACTGAATCCG	GTGCCGCGCA	8880
TTCACAGGAT	GGCTCTCCAT	GGGTCCACTG	GGGCCCAGCC	TCTTATGTGG	CCCCTCGCTA	8940
AAAGGACTCA	ACAGAAAGAG	TGACCAGGCA	CCGACCCTCA	TCTAAAGGAG	GACTTGGCCA	9000
TTCCCTGGGC	TGTCCCACAG	CACCTGCCGG	CCAGGGCCCG	GGCACAGAGC	GAGACTGTCT	9060
TTTCCTCAAG	GAGACACCGT	GGGGGAGGGA	GGGAGAGGTA	GACACCACCA	ACCTCATTCC	9120

ATGACCAGGG CCTGGCGATG CTCAGAAGCC AGTGAGTGTG TCCCTGCCT GAAGGGTCAG TGCTGGCCCC CTGGACCTAG GGGGAAGATG GTGCAGGCAG TGGCCCAGCC TGAGGAAGGA 9240 GCTGAAGCTC TCAAGAGTTT GCAGCCACCC TCCTGGGGAG AGACTGACGC CTCCCCAGTT 9300 CCTGTTAGGA AGGACCTCAG GAAAGAACTG GAATTACACA GCCTGGGGTG GCAGCCTCCT 9360 GGTCCTGAG GAGGATGTCA GGCCGCAGAA GGGAGGAACG GGCATGAAGC TTGGGAAGCG 9420 GGCGCCAGAG GAGGCGAGGC CTCTGCAGAA GCAGCACCAG AGGCCACTGC AGCGGCTCCA 9480 CCACCCAGCA GCGCCGCCAG GAGGCAGGAA GTGGGAGGCC AGGCAGGAGG GGCTGTGATT 9540 GCCCAGGTGC CAGGAGGAAG GGCTGAGAGG GGACAGTGCA GATGTCCAGA GAGGCCTGAC 9600 AGGGACAGGC TGCGAAAGTC ACGGGTGGGG ATGGGCTTCC GCCAGAGTTG TGTGTGGCCT 9660 GAGGACAGTG CAGCAAGGAG GCCCCATGGT GAGCACATGC AGCCGAAGTG ACAGGTTGGG 9720 CTCCTTTGTG GGACAAGAGC CTCTCCAGGC CACTGCAGGG TGTTCAGAGA ACAAGGCCTA 9780 CAAGGATCTG CTGTGCCTGC AGCTGGGCAG TAGAACACTG AGCATGCAGG GCCGGGGTGG 9840 GAAGCAGGAA AGCCACATGG ACGAGAGAGC CGGGCCTGCC CAGCAGTGCC TTTTGGGAGC 9900 GCAGGCAGGA TGGGATGTGC AGCTGTGACC TGCCCGGCAT AGAACTCCGT CTGGCTGGGG 9960 10020 AGAGGAGGTC TCTTCTAGCC AGAATGGACC AGGAGGTCCC GGGAGGACCT GGGAGGAAGT GGATTGAGTT GGGCCTTAGA AGGAGAGCCA GGAACAGGCC AGGTCAGGGG AGCTGGAGCC 10080 TGGCTAGGTA TGGAGAGAGC AGGGTACACT TGCTGCAACT GTGAGAAGAG CCAGGGGTGG 10140 CCCTGGTGGC CTGGGCGCGT TTAGCTGTGC CTGGGGCCAG GCCTGACTGG CTGCAAGTCA 10200 TTACTATAGG CGGAAAGTGC AGAGTAGCGC GCTCCTGCTG TCACTCCCTC CTCCAAGTCC 10260 ACAAAGAGGC AAGAAAGGGA GGATTTTAAG GCCTATCCAT ACCGCATGGC AGGTGAGAGC 10320 AGAGGAGCAA ACAGCACTTT TGGATCCTGG AAAGCAGAAG GTGAGTGTCC CAGGCGTAGC 10380 TGACCTGAGA AAGGCGACTC CAAAGCCAGC AGCAGCAACA GCTGGAACTG CCCCAGCCTG 10440 CACCACGGGA CCCCCAGCTC TGAGACTGAG AGCAGCTCTG GGGACCTCTG GGCTGGGGTG 10500 AAGAGGGATG GCTGGAATCA TTGTTGCAAA CAATTCAGTA GGCAGGCAGC TCCCTAGATC 10560 CCACCGTGGT CTGCAGAGGC CAGCACCTGT CCCGACCTCT TACTGGTCGG CCCTGGAGAG 10620 CCATCTCCTA CAGAGGCAAA ATGAACGGTC TCTGGGCCAG GACCAGGCCT GTTCAGGGGG 10680 ATGTGTGGCT AAGTGCATAA GGGATGCTGA GACTACAGCC CTCGTGCCCA GGCAGCGCTC 10740 AGGGCATGGA TAGCCAGGCC CTCCCCATCC AGGCCAGAGA TGGGAAGACT CCATCCAATC 10800 TCATTCCATG ACCAGGGACT GGCAAAGCTC TCAGTTCTCT CTCCATCCCA GCAGGAGACA 10860

				• •		
AAGAACCCAA	CCTCAGAGAT	TCCTCAACTC	GGAGACCCAG	CCAGGCCACC	CTCCAGAGCA	10920
TCTCAGTCTG	CAAGCCCCTT	GGTGTGCTCA	GAGCTTCCAG	TCACACTGCT	CATGCCTATC	10980
CGTGCACAGC	CAGGGATTGC	CCTTCGTGGA	GGAAAACTTC	ATGAAACAAA	AAACAAGCTC	11040
CGTGGGGAAC	ACAGACCATA	GAGGAAAAAG	AAAGCTGTAG	AAAAAGAAAT	GATGAATGCC	11100
TTCCTGGAGG	TGAGAAAGCC	ATCGTGAAAC	GAGAGGAGGT	TGCTCCAAAA	AGTTCCTAGA	11160
GAGCAAAACA	AGGGCCCTTG	GAGGCACAAT	GATTGCCACC	GTGGAGACAC	ATTTCAGCGC	11220
CACTAGAGTA	AAAACACTGC	AGACAGGTGA	GCTCTCAACA	GATACATGTC	CCTCGCCTTC	11280
TCAGGAAAGA	TGGGCAGTAA	TGAGGGCAGA	AGCCACAAAG	AGGAAACCGT	AGTGACAGGA	11340
CCCAGGGTCC	TTCAAGCTGC	GGTGGGGCAA	GCGCTCGGGA	CAGTGGTGAG	GGAGCAGCTC	11400
AGCCCCAGGT	GGTGCCTGGC	AACCCGCCCC	GGGACGTCCC	ACCCAGGGCA	GCAGTAGAGT	11460
GACATGGATA	GAAAGCTGAA	TTCCCCAGAA	GAGCCTGGAG	GACATTGAAG	TACTTCGCAT	11520
AGAGCCTCGG	GTTGGATTAG	TAGTACATAC	AGAATGATCC	ACATGTGAAG	ATAAGACCAT	11580
GATTGGCTCC	AGAGAAAACA	GCAGTGCAAG	CAAGAAGAGG	TAGCTAGTCA	CAGTTTACGA	11640
TCTGGCAATA	GCGTTTACAC	AGTCATCACC	ATAGAAATGC	CGAGTCAGGA	TCTAGTTTAC	11700
TGCAGAACTC	TATCAGGAGG	ACTGGAAGAT	GGGGACGCTG	TCCACATGCA	GGGAATGCAG	11760
TTGGTGAAAT	GGAAGCTAAA	TGCTCATTTT	CCTCAGTGGG	AAGCTGTGGC	TTGAAGATGA	11820
CTGTAAACTC	TCTTTCCGCC	TCTTCAATCT	TGACAGGCCC	CAGGGCTGCT	AAGCTAATAT	11880
GGCAGAAGGG	ACACTGTGCC	AGTTGCAGGC	CCAGGCCTTA	AGAGACTGGC	AGCTTCCCCT	11940
CTCTGTCTCT	GGAAACCTAC	CTGCCCTTCT	GTAAGGAAGC	CCAAGCAGCT	CTGGAGAAGC	12000
CCTTATGGAG	GGGCCCACTC	TCAGCCCACA	GCCAGCACCA	GTTGGGCAGC	CACGCAGACC	12060
CCCAACCTGC	AAGCCAGGCC	CGCTGAGGCC	TCAGTACACA	CAGGCAGTCC	CATCAGCCCT	12120
GCCCAGATGG	CAGTTTTGTG	ATCAAAATAT	AGACGATAGA	TGATTGTTTT	TTAAGGTTGT	12180
TGGGGGTAGT	TTGTCACACA	ACGATAGATA	ATAGAACATC	AGTAGGCTGT	GTGTGTGTGT	12240
GTGTGTGTGT	AGCATATATA	TATACACATA	TACATATATA	CACATATACA	TATACACATA	12300
CACATATATA	CACGTATACA	TATATACACA	TACATATATA	CACATATATA	CACATACATA	12360
TATACACATA	CACATATATA	CACATACACA	CATACACATA	TACATATATA	CACATATATG	12420
CATATATACA	CATATATACA	TATATACACA	TAGCTTCAAA	TTCAGACATG	AAGAAGTATC	12480
TTATTTAGCA	ACAGTGGTAA	ATAGTAAAAC	ACCAAGAGAG	AGGAAAGTGG	TTGCCTCAGA	12540
GATGGGAAAA	TGCAAGGAGG	GAGACGGAAC	TGCTGTTTGT	TTTAACAAAC	CTTGTAGATC	12600

					• • • •		
	TGTTTGATAC	TTTAAACTAC	ATTCACATAT	AACTTGGACA	AAAGTAAAA	CTGAAGTTGA	12660
	AAAAAATGTA	TTCATGCTAA	TAGCACAGGA	ATGATCCACA	ATTGGATTCC	AAGGCTTCTT	12720
	GTACATTCAG	CATAGGGTGT	ATGAAAGAGT	CCACTATTCT	AGCAACAGAT	AAAATTCCTA	12780
	CTGACACGCA	ACCTCAGGTT	CCCACTCGTT	TAGAAGGCTG	CGTATGGTCT	TCTACTTAAA	12840
	GCCTCAAGTA	GCAGTCATGG	CAGTGACAAA	TCCTCATTGC	CTCCATAGAA	CCTCTAGGCT	12900
	CATGTGTGAG	CCCAGGCTGG	GCTGGGGCCC	CTGGGAGCCC	AGGGTGAGGG	GCCAGTCCCT	12960
	GGGCAGCTCC	GTGAGCCAGG	AGCAGCTGTG	CCACCTGGGG	AAGGGCTGCA	CGGTCGATGG	13020
	GTCTTTTCTG	CAGAAGAGTG	TGCCCCAGCC	CTTGCTGGGC	ACAGATCAAA	GAGGTGTTCA	13080
	TGGGTCGAAA	TCACAGATTT	CAAGGGCTGA	TAGGAGTCAG	AGTGGGGGG	CTGGGAGGGC	13140
	TGAGGCAGGT	TAAAGATTTG	AGAGGGGCTG	CTGTGTCCAC	AGCTGCATCA	CACTGCTCTG	13200
)	CTGTCCCCTC	CATGTTCCCC	GGCACTGCCG	CCTACCCTGG	GGTCTTCTGG	AAGTAACTGA	13260
	AGGCCCCCTC	AACCTGGCTC	ATCATCAAAG	CAGACTGTTG	ACTAGCTGCA	GGCAAATATG	13320
	AAGAGGCTAT						13330

## <u>Patentansprüche</u>

- Nucleinsäuremolekül umfassend eine Nucleinsäuresequenz ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
  - (a) Nucleinsäuresequenzen, die die in Seq ID No. 2 oder die in Seq ID No. 4 dargestellte Aminosäuresequenz codieren:
  - (b) Nucleinsäuresequenzen wie in Seq ID No. 1 oder Seq ID No. 3 dargestellt;
  - (c) Nucleinsäuresequenzen, deren komplementäre Sequenz mit den unter (a) oder (b) genannten Sequenzen hybridisiert; und
  - (d) Nucleinsäuresequenzen, die von den unter (c) genannten Sequenzen aufgrund der Degeneration des genetischen Codes abweichen,

wobei das Nucleinsäuremolekül ein Protein codiert, dessen Inaktivierung in Tieren zu einer Verlängerung der Knochen mit Ausnahme der Schädelknochen führt.

- 2. Nucleinsäuremolekül nach Anspruch 1, welches genomische DNA ist.
- Nucleinsäuremolekül nach Anspruch 1, welches ein cDNA-Molekül ist.
- 4. Nucleinsäuremolekül nach Anspruch 1, welches ein RNA-Molekül ist.
- 5. Vektor enthaltend ein Nucleinsäuremolekül nach einem der Ansprüche 1 bis 3.
- 6. Vektor nach Anspruch 5, wobei das Nucleinsäuremolekül verknüpft ist mit regulatorischen Elementen, die die Expression des Nucleinsäuremoleküls in prokaryontischen oder eukaryontischen Zellen gewährleisten.

- 7. Wirtszelle transformiert mit einem Nucleinsäuremolekül nach einem der Ansprüche 1 bis 4 oder einem Vektor nach Anspruch 5 oder 6.
- 8. Verfahren zur Herstellung eines Proteins, das von einem Nucleinsäuremolekül nach Anspruch 1 codiert wird, wobei eine Wirtszelle nach Anspruch 7 unter Bedingungen kultiviert wird, die die Expression des Proteins erlauben, und das Protein aus den Zellen und/oder dem Kulturmedium gewonnen wird.
- 9. Protein codiert durch ein Nucleinsäuremolekül nach Anspruch 1 oder erhältlich durch das Verfahren nach Anspruch 8.
- 10. Antikörper gegen das Protein nach Anspruch 9.
- 11. Nucleinsäuremolekül von mindestens 15 Nucleotiden Länge, das spezifisch mit einem Nucleinsäuremolekül nach Anspruch 1 hybridisiert.
- 12. Diagnostische Zusammensetzung enthaltend ein Nucleinsäuremolekül nach einem der Ansprüche 1 bis 4, einen Vektor nach Anspruch 5 oder 6, ein Protein nach Anspruch 9, einen Antikörper nach Anspruch 10 und/oder ein Nucleinsäuremolekül nach Anspruch 11.
- 13. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend ein Nucleinsäuremolekül nach einem der Ansprüche 1 bis 4, einen Vektor nach Anspruch 5 oder 6, ein Protein nach Anspruch 9, einen Antikörper nach Anspruch 10 und/oder ein Nucleinsäuremolekül nach Anspruch 11 und gegebenenfalls einen pharmazeutisch verträglichen Träger.



- 14. Verfahren zur Herstellung eines transgenen menschlichen Tieres, wobei ein Nucleinsäuremolekül nach Anspruch 1 oder ein Vektor nach Anspruch 5 oder 6 in eine Keimzelle, eine embryonale Zelle, eine Eizelle oder eine davon abgeleitete Zelle eingeführt wird und aus der so transformierten Zelle ein transgenes Tier erzeugt wird.
- 15. Transgenes nicht-menschliches Tier, das transformiert ist mit einem Nucleinsäuremolekül nach Anspruch 1 oder einem Vektor nach Anspruch 5 oder 6, oder das erhältlich ist durch ein Verfahren nach Anspruch 14.
- 16. Transgenes nicht-menschliches Tier, bei dem die Expression eines Proteins nach Anspruch 9 in den Zellen im Vergleich zu Zellen eines entsprechenden Wildtyp-Tieres verringert ist.
- 17. Transgenes nicht menschliches Tier nach Anspruch 16, wobei mindestens eine genomische Kopie eines Gens, das einem Nucleinsäuremolekül nach Anspruch 1 entspricht, inaktiviert ist.
- 18. Transgenes Tier nach einem der Ansprüche 15 bis 17, daß ein nicht-menschlicher Säuger ist.
- 19. Transgenes Tier nach Anspruch 18, das eine Maus ist.



# Zusammenfassung

# Nucleinsäuremoleküle, codierend Proteine, die die Knochenentwicklung beeinflussen

Beschrieben werden Nucleinsäuremoleküle codierend Proteine, die die Knochenentwicklung in Säugern beeinflussen, ebenso wie die codierten Proteine, Antikörper und pharmazeutische und diagnostische Zusammensetzungen. Ferner werden transgene Tiere beschrieben, die die beschriebenen Proteine exprimieren, und Tiere, bei denen das entsprechende Gen inaktiviert ist und die eine Verlängerung der Knochen aufweisen.







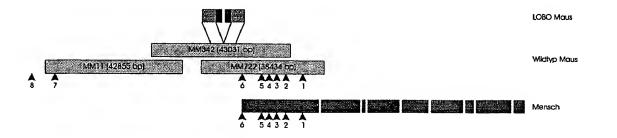
Figur 1

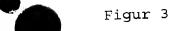


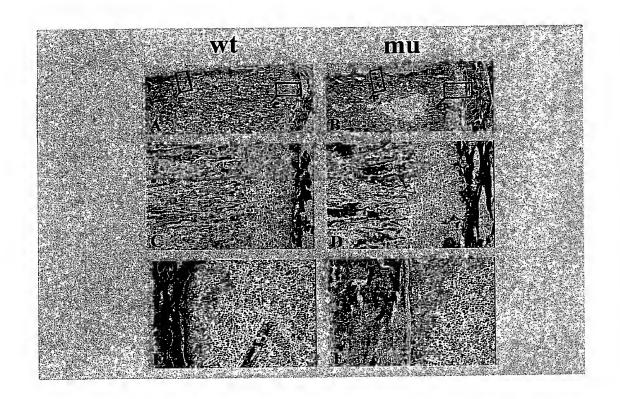
SC-Dis3 Spom1.prot CE HS MM Lactococ	560 570 580  D I D D A L H A K K L P N G N WE V G V H I A D V D L D D A V S C R A L D N G T Y E V G V H I A D V D L D D A L H A K H I D D C D G K G T P G L E I G V H I A D V	
SC-Dis3 Spom1.prot CE HS MM Lactococ	590 600 610 62  T H F V K P G T A L D A E G A A R G T S V Y L V D K R I D M L  T H F V K P D S A L D K E A A S R A T T V Y L V Q K A I P M L  T F F L K E G T E L D K W A S E R G N S T Y L S Q T V I P M L  L G R S K V A A E R A T S V Y L V Q K V V P M L	
SC-Dis3 Spom1.prot	630 640 650  P M L L G T D L C S L K P Y V D R F A F S V I WE L D D S A - P P L L C E R L C S L N P N V E R L A F S V F W K L D S N G K P R I L C E Q L C S L N P G V D R L S F S T V F K M S Y E A -  P R L L C E E L C S L N P M T D K L T F S V I W K L T P E G -	
SC-Dis3 Spom1.prot CE HS MM Lactococ	660 670 680  NI VNVNF MKS VI RS RE AFS YE QAQLRI DD EI GKR WF GKT VI KT CARLAYS E AQGVI E G E L Y D V WF GRS VI RS R V K L A Y E H A Q D F I E N P E  KI L E E WF GRT I I RS C T K L S Y D H A Q S MI E N P T	
SC-Dis3 Spom1.prot CE HS MM Lactococ	690 700 710	
SC-Dis3 Spom1.prot	720 730 740  V K L K Q K R L E A G A L N L A S P E V K V H M D S E T S D P  R K L R K D R F A K G A V E I N S T E L K F Q L D E Y G M - P  Q V L R Q K R E D S G A L R I E L P R L K F A L D E D K K - P  K Q L R R Q R	
SC-Dis3 Spom1.prot CE HS MM Lactococ	750 760 770  NEVEIKKLLATNSLVEEFMLLANISVARKIY  NKCEVYEQTDANHLIEEFMLLANRSVAEHIS  QGVSIYEIKDSNKLVEEFMLLANMEVAKKIA	
SC-Dis3 Spom1.prot CE HS MM Lactococ	780 790 800  D A F P Q T A M L R R H A A P P S T N F E I L N E M L N T R K K N F S N N S L L R R H A S P K E K Q I N E F C H F L - K S M E N F P E H A L L R N H P P P K E K M I K D V A E Q C - A R I R A F P E Q A L L R R H P P P Q T R M L S D L V E F C - D Q M R T F P E Q A L L R R H P P P Q T K M L S D L V E F C - D Q M C T F P E Q A L L R R H P P P Q T K M L S D L V E F C - D Q M C T F P E Q A L L R R H P P P Q T K M L S D L V E F C - D Q M C T F P E Q A L L R R H P P P Q T K M L S D L V E F C - D Q M C T C T C T C T C T C T C T C T C T C	
SC-Dis3 Spom1.prot CE HS MM Lactococ	810 820 830  N M S I S L E S S K A L A D S L D R C V D P E D P Y F N T N F D F D A S S S A A F N A S M V R L R S T F N E E L V E G F P L D G R T S G L L S T S L R K Y Q G K S R L D M C I R Q G L P V D F S S A G A L N M A L Y F C S G	

SC-Dis3 Spom1.prot CE HS MM Lactococ	840 L V R I M S T R C M M A A Q Y F Y S - G A Y S Y P D F R H Y G L F E N M A V R S L N R A E Y F C T G D F G E K T D W H H Y A V I S S L T I K P M Q Q A K Y F C T - F E M P L S F Y H H F A L L Q D P A Q F R H Y A M L Q D Q E Q F R H Y A A V Y S E K N T K H F G
SC-Dis3 Spom1.prot CE HS MM Lactococ	870 LAVDIYTHFTSPIRRYCDVVAHRQLAGAIGY LSFNHYTHFTSPIRRYPDIIVHRLLERSLKN LNVDHYTHFTSPIRRYPDVIVHRQLAAALGY LNVPLYTHFTSPIRRFADVLVHRLLAAALGY LNVPLYTHFTSPIRRFADVIVHRLLAAALGY LAATNYTHFTSPIRRFADVIIHRLLAAALGY
SC-Dis3 Spom1.prot	900 910 920 930 E P L S L T H R D K N K M D M I C R N I N R K H R N A Q F A G T S P G I D K K N C S L V A A H C N E K K E K S T T V Q N E R S E R V P E E I Q E I C T R C N D T K L A S K E A S R E R L D M A P D T L Q K Q A D H C N D R R M A S K R V Q S E Q P D V E P D T L Q K Q A D H C N D R R M A S K R V Q H S N R T K D E W K E R L P E I A S H S S D M E H R A V V T E
SC-Dis3 Spom1.prot CE HS MM Lactococ	940 950 960  R A S I E Y Y V G Q V M R N N E S T E T G Y V I  E D S Q Q L F L S V Y I A E Y C K K H D K K S M P V Q A F A T  D E S A M L Y F G V F I H Q T G P M K C Q A V V L  E L S T S L F F A V L V K E S G P L E S E A M V M  E L S I G L F F A V L V K E S G P L E S E A M V M  R I I D A M K K A E Y M S E R I G E V Y T G T I T
SC-Dis3 Spom1.prot CE HS MM Lactococ	970 980 990  K V F N N G I V V L V P K F G V E G L I R L D N L T E D P  R I S G N S I D V Y I S E Y G I S N R V D L S S D D R - I K S  G V M D L S F D V L I V E Y G V V K R V Y V D K M K R D  G I L K Q A F D V L V L R Y G V Q K R I Y C N A L A L R S H H  G V L N Q A F D V L V L R F G V Q K R I Y C N A L A L R S Y S  G L Q K F G I F V A L D N T - V E G L I R V P N L H T - G T T
SC-Dis3 1.prot Lactococ	1000 1010 1020  N S A A F D E V E Y K L T F V P T N S D K P R D V Y F I V A P D D S S V K I T L F D D S Q K T I A F N K S T E K L T I Y W P A D P N A E S G N R E E F S S S I Q F Q K V G K K P E L T L V W E P E D M E Q E P A Q Q V I T F Q K V G K K P E L T L V W E P D D L E E E P T Q Q V I T E E L E F D E E A S I F T G K K S E T V Y Q I G
SC-Dis3 Spom1.prot CE HS MM Lactococ	1030 1040 1050  V F D K V E Y Q V R S V M D P I T S K R K A E L L
SC-Dis3 Spom1.prot CE HS MM Lactococ	1060 1070









Figur 4

			Ä
		1.47 1	
		·	
	·		